

**Tuany Silva Pereira**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CONSUMO DE FITOSTERÓIS E  
MARCADORES DE ATHEROSCLEROSE SUBCLÍNICA NA  
POPULAÇÃO DO ELSA –BRASIL**

Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola Paulista de  
Medicina para obtenção do título de Mestre  
em Ciências da Saúde.

São Paulo

2018

**Tuany Silva Pereira**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CONSUMO DE FITOSTERÓIS E  
MARCADORES DE ATHEROSCLEROSE SUBCLÍNICA NA  
POPULAÇÃO DO ELSA –BRASIL**

Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola Paulista de  
Medicina para obtenção do título de Mestre  
em Ciências da Saúde.

**Orientador:**

Prof. Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

**Co - orientador:**

Prof. Dr. Henrique Andrade Rodrigues da  
Fonseca

São Paulo

2018

Pereira, Tuany Silva

**Associação entre Consumo de Fitosteróis e Marcadores de Aterosclerose Subclínica na População do Elsa Brasil.** / Tuany Silva Pereira. -- São Paulo, 2018.

xx, 72f

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cardiologia.

Título em inglês: Association between consumption of phytosterols and markers of subclinical atherosclerosis in the ELSA Brasil population

1. Fitosteróis. 2. Doenças cardiovasculares. 3. Dietética. 4. Saúde do adulto. 5. Esteróis. 6. Aterosclerose.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**

Chefe do Departamento de Medicina: Prof. Dra. Ana Luísa Godoy Fernandes

Chefe da Disciplina de Cardiologia: Prof. Dr. Antônio Carlos de Camargo Carvalho

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia: Prof. Dr. Francisco  
Antônio Helfenstein Fonseca

**Tuany Silva Pereira**

**CONSUMO DE FITOSTERÓIS E SUA ASSOCIAÇÃO COM A  
ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA NA POPULAÇÃO DO ELSA  
BRASIL**

Presidente da banca:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Banca examinadora:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Prof Dr. \_\_\_\_\_

## ***Dedicatória***

***“- Something has changed within me  
Something is not the same  
I’m through with playing by the rules  
Of someone else’s game”***

***Defying Gravity – Stephen Schwartz***

## ***Agradecimentos***

Aos **meus pais**, a quem devo todos os agradecimentos possíveis, nada do que será dito até o final de minha existência será o suficiente para agradecer o que foi feito por mim.

À minha querida e amada **avó Lola**, que sempre mostrou um amor incondicional, como avó e como mãe, a senhora sempre foi e sempre será meu colo favorito.

Ao meu **irmão mais velho**, que cumpriu seu papel de me irritar profundamente, mas que me protegeu como um gigante sempre que precisei.

Aos meus tesouros, sem vocês o percurso teria sido bem menos sorridente, e amável, a vocês duas **Sara Camacho e Isabel Camacho** meu amor incondicional.

Aos meus orientadores, **Maria Cristina de Oliveira Izar e Henrique Andrade Rodrigues da Fonseca**, meu eterno agradecimento pelo aceite, por acreditar na minha capacidade, por me darem a oportunidade de realizar um sonho e ter como meta alcançar a notoriedade, grandeza e conhecimento de ambos.

Aos professores **Paulo Andrade Lotufo e Isabela Judith Martins Benseñor** e todos os envolvidos no **ELSA-Brasil**, por receber a mim com imenso respeito.

Em um ambiente racional e competitivo tive o privilégio de ser acolhida e ter a amizade de uma pessoa com coração de ouro banhado em ondas havaianas, à **Waléria Toledo Fonzar**, meu muitíssimo obrigada pela caminhada e parceria.

Ao setor de **Lípides Aterosclerose e Biologia Vascular**, **Darce Alves, Ana Paula Meirelles, Simone Fischer, Ana Máximo, Carol França**, pela força e incentivo, pelo apoio em momentos difíceis, por se tornarem parte da minha família.

Aos meus eternos professores, **Luciana Zanato, Andrea Yagui, Adriana Ferreira Grosso, Janise Dal Pai, Allysson Coelho Sampaio e Irene England**, pelo incentivo, puxões de orelha, por aflorar um amor pelo ensino, vocês são os melhores guias de uma jornada longa.

À equipe de nutrição que me ensinou e acolheu, que me proporcionou momentos que somente amigos podem fazer, à vocês: **Celma Muniz, Juliana Kato, Valéria Machado, Edna Costa, Thiago Freitas, João Moterelli, Julia Lopes, Célia Bittencourt, Nayara Massunaga**, meu agradecimento por tudo o que passamos juntos.

À **Kadu Braga**, pela ajuda sempre frequente, profissionalismo, amizade e orientação.

À **Universidade Federal de São Paulo, Dr Francisco Antônio Helfenstein Fonseca** e ao **Departamento de Medicina e CAPES**, pelo contínuo apoio e possibilidade de realização deste trabalho.

Aos **meus alunos**, graças a eles a minha busca em ser uma professora melhor é constante, o combustível que me dá forças para que eu continue perante toda desvalorização do ensino no país.

E a **mim**, por acreditar no poder da educação, por permitir a obtenção do conhecimento, por correr atrás dos meus ideais, por passar por furacões e saber valorizar a vida e fazer com ela o melhor.



Esta dissertação foi realizada com bolsa de estudos concedida pela CAPES –  
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

## Sumário

Dedicatória .....	V
Agradecimentos .....	VI
Lista de Abreviações .....	XII
Lista de Figuras .....	XIV
Lista de Tabelas .....	XV
Resumo .....	XVII
Abstract .....	XIX
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Paradigma das doenças cardiovasculares no brasil e no mundo .....	1
1.2 Fatores de risco para doenças cardiovasculares.....	2
1.3 Fitosteróis.....	3
1.3.1 Concentração alimentícia .....	4
1.3.2 Consumo e ação hipolipemiante .....	6
1.4 ELSA BRASIL .....	9
1.4.1 Estruturação do ELSA BRASIL .....	9
1.4.2 Impacto do ELSA BRASIL na saúde pública do país .....	10
2. JUSTIFICATIVA.....	11
3. OBJETIVOS .....	12
3.1 Objetivo geral .....	12
3.2 Objetivos específicos .....	12
4. MÉTODOS .....	13
4.1 Amostra .....	13
4.2 Critérios De Inclusão .....	13
4.3 Critérios De Exclusão .....	14
4.4 Considerações Éticas .....	15
4.5 Análise Do Consumo De Fitosterol .....	15
4.6 Coleta De Dados E Parâmetros Clínicos .....	15
4.6.1 Espessura médio-intimal das carótidas (IMT) .....	15

4.6.2 Velocidade de onda de pulso (VOP) .....	16
4.6.3 Escore de cálcio coronariano (CAC) .....	16
4.6.4 Dados Sócio-demográficos .....	17
4.6.5 Dados Clínicos e antropométricos .....	18
4.6.6. Outros exames laboratoriais .....	18
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	20
6. RESULTADOS .....	22
6.1 Análise descritiva do consumo de fitosterol e dos marcadores de aterosclerose subclínica .....	22
6.2 Análise descritiva populacional .....	23
6.3 Relação dos percentis de consumo e percentis de CAC, IMT e VOP.....	26
6.4 Modelo de regressão logística univariada.....	28
6.4.1 CAC >0 .....	28
6.4.2 VOP $\geq$ p75.....	31
6.4.3 IMT $\geq$ p75.....	33
6.5 Modelo de regressão logística multivariada .....	36
6.5.1 CAC >0 .....	36
6.5.2 VOP $\geq$ p75.....	38
6.5.3 IMT $\geq$ p75.....	40
6.6 Modelo de regressão linear simples.....	42
6.6.1 VOP .....	42
6.6.2 IMT .....	43
6.6.3 CAC .....	44
6.7 Modelo de regressão linear múltipla .....	45
6.7.1 VOP.....	45
6.7.2 IMT .....	46
6.7.3 CAC .....	47

7. DISCUSSÃO .....	48
7.1 Limitações .....	56
7.2 Conclusões .....	57
8.Referências .....	58
9.Anexos .....	67

## LISTA DE ABREVIACÕES

ABCG5	ATP de ligação em cadeia de subtipo G membro 5
ABCG8	ATP de ligação em cadeia de subtipo G membro 8
ACAT	Acil CoA: Colesterol Aciltransferase
Apo A1	Apolipoproteína A1
Apo B	Apolipoproteína B
CAC	Escore de cálcio coronariano
CC	Circunferência da cintura
CI-SP	Centro de investigação São Paulo
CQ	Circunferência de quadril
CT	Colesterol total
DCV	Doença cardiovascular
DIC	Doença isquêmicas do coração
ECG	Eletrocardiograma
ELSA Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer</i>
g	gramas
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HDL-c	Colesterol da lipoproteína da alta densidade
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corporal

IMT	Espessura média íntima
ITB	Índice tornozelo braquial
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-c	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
mg	Miligramas
NPC1L1	<i>Niemann Pick C1 Like 1</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
QFA	Questionário de frequência alimentar
R24	Recordatório de 24 horas
T4	Tiroxina
TG	Triglicérides
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
UH	Unidades Hounsfield
VOP	Velocidade de onda de pulso

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura química dos fitosteróis .....	4
Figura 2	Mecanismo de ação dos fitosteróis.....	8
Figura 3	Fluxograma de critério de seleção do estudo.....	14

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Teor de fitosteróis em óleos vegetais (mg por cada 100g de óleo) .....	5
Tabela 2	Teor de fitosteróis e lipídeos totais em leguminosas e cereais (mg por cada 100g de alimento in natura) .....	5
Tabela 3	Teor de fitosteróis e lipídeos totais em hortaliças (mg por cada 100g de alimento in natura) .....	6
Tabela 4	Teor de fitosteróis e lipídeos totais em frutas (mg por cada 100g de alimento in natura) .....	6
Tabela 5.	Caracterização do consumo de fitosterol e dos marcadores de aterosclerose subclínica pelo sexo dos participantes .....	22
Tabela 6	Características de parâmetros demográficos, clínicos, nutricionais e laboratoriais entre os percentis de consumo de fitosterol .....	23
Tabela 7	Frequência de indivíduos de acordo com percentil de consumo de fitosterol e diferentes categorias de percentil de VOP .....	26
Tabela 8	Frequência de indivíduos de acordo com percentil de consumo de fitosterol e diferentes categorias de percentil de IMT .....	27
Tabela 9	Frequência de indivíduos de acordo com percentil de consumo de fitosterol e diferentes categorias de percentil de CAC .....	28
Tabela 10	Análise de regressão logística univariada, com escore de CAC>0 como variável dependente .....	29
Tabela 11	Análise de regressão logística univariada, com escore de VOP $\geq$ p75 como variável dependente .....	31
Tabela 12	Análise de regressão logística univariada, com escore de IMT $\geq$ p75 como variável dependente.....	34



Tabela 13	Análise de regressão logística multivariada com CAC >0 como variável dependente.....	36
Tabela 14	Análise de regressão logística multivariada com VOP $\geq$ p75 como variável dependente.....	38
Tabela 15	Análise de regressão logística multivariada com IMT $\geq$ p75 como variável dependente.....	40
Tabela 16	Análise de regressão linear simples, com VOP como variável dependente .....	42
Tabela 17	Análise de regressão linear simples, com IMT como variável dependente .....	44
Tabela 18	Análise de regressão linear múltipla, com VOP como variável dependente .....	45
Tabela 19	Análise de regressão linear múltipla, com IMT como variável dependente .....	47

## RESUMO

A eficácia dos fitosteróis suplementados à dieta usual ou mesmo seu consumo habitual, para obter níveis significantes de redução de LDL colesterol, está bem documentada, porém pouco se conhece sobre consumo habitual de fitosteróis, redução de LDL-colesterol e sua associação com aterosclerose subclínica. **Objetivos:** Estimar o consumo de fitosteróis na população do ELSA Brasil e determinar sua associação com os marcadores de aterosclerose subclínica. **Métodos:** Estudo prospectivo composto por participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA Brasil. De um total de 15.105 participantes, selecionou-se 5.061 indivíduos do Centro de Investigação São Paulo (CI-SP), em prevenção primária, cujos questionários de frequência alimentar (QFA), espessura da íntima média carotídea (IMT), escore de cálcio coronário (CAC) e velocidade de onda de pulso (VOP) eram disponíveis e, excluiu-se aqueles em uso de hipolipemiantes, ou em prevenção secundária. O consumo alimentar foi avaliado e indivíduos com valor energético total <500 kcal/d ou acima de 4000 kcal/d foram excluídos. Nossa amostra final foi composta de 2560 participantes, O IMT e a VOP foram categorizados em quartis ou <P75 e ≥P75; o CAC foi categorizado como = ou >zero. Para estimar o consumo total de fitosteróis (mg/dia) utilizou-se das informações do QFA usando um software de nutrição desenvolvido pela Universidade Federal de São Paulo. Para a análise do consumo de fitosteróis foi utilizado software desenvolvido pela Universidade Federal de São Paulo, capaz de quantificar o consumo diário de fitosteróis em mg/dia com base nos dados extraídos dos questionários de frequência alimentar já aplicados no início do estudo. A análise da associação entre CAC, IMT e VOP (variável dependente) e demais variáveis foi realizada através do método de regressão logística e linear, utilizando-se de modelos uni e multivariados. Em todos os testes foi utilizado o nível de significância bicaudal  $p < 0,05$ . **Resultados:** Os valores médios (DP) para o consumo de fitosteróis foram 256,08 ( $\pm 197,87$ ), CAC 22,78( $\pm 110,53$ ), VOP 9,07( $\pm 1,59$ ), e IMT 0,57( $\pm 0,11$ ). O consumo de fitosteróis, CAC, VOP e IMT foram maiores nos homens comparado às mulheres ( $P < 0,001$ ). O consumo de fitosteróis ≥P75 se associou com menores concentrações de colesterol, HDL-c e LDL-c, maior concentração de triglicérides ( $P < 0,01$ ), maior valor calórico total, maior consumo de fibras e > VOP ( $P < 0,01$ ). A regressão logística univariada e a regressão linear univariada

demonstraram que o aumento da VOP apresentou relação com o aumento do consumo de fitosteróis ( $P<0,02$  e  $P<0,001$ , respectivamente). Entretanto, após o ajuste por outros fatores de riscos cardiovasculares, essa associação desapareceu ( $P=NS$ ). Não se observou associação entre CAC e IMT com o consumo de fitosteróis.

**Conclusão:** Com os dados da linha de base do ELSA Brasil evidenciamos que nessa coorte de indivíduos aparentemente saudáveis, o consumo de fitosteróis na dieta habitual associou-se a menores valores de colesterol total e LDL-c, sem associação com os marcadores de aterosclerose subclínica. Este é o maior estudo que avaliou o consumo habitual de fitosteróis na dieta e marcadores de aterosclerose subclínica, abrindo perspectivas para a importância clínica de fontes naturais de fitosteróis na saúde cardiovascular.

**Palavras Chave:** Fitosteróis, doenças cardiovasculares, dietética, saúde do adulto, esteróis.

## ABSTRACT

The efficacy of plant sterol supplementation, and usual intake of plant sterols, to obtain significant levels of LDL-cholesterol reduction, is well documented; however, little is known about the usual consumption of phytosterols on maintenance of serum levels of LDL-cholesterol and the presence of subclinical atherosclerosis. **Objective:** To estimate the consumption of phytosterols in the usual diet by the population of ELSA Brazil, and to determine its association with markers of subclinical atherosclerosis. **Methods:** Prospective study was composed of participants of the Longitudinal Study of Health in Adults, known as ELSA Brazil. From a total of 15,105 participants, we selected 5,061 individuals from the Center of Investigation of Sao Paulo, in primary prevention, with available food frequency questionnaires (FFQ), carotid intima-media thickness (cIMT), coronary calcium score (CCS) and pulse wave velocity (PWV), and excluded those using lipid-lowering drugs or in secondary prevention. Food consumption was evaluated and those with total energy expenditure (TEE) <500 kcal/d or >4000 kcal/d were excluded. Our final sample population consisted of 2,560 participants. CMT and PWV were categorized in quartiles and <P75 or  $\geq$  P75, CAC was categorized as = or > zero. To estimate the total plant sterol consumption (mg/day) we plotted the information of FFQ using a nutrition software developed by the Federal University of São Paulo. Analysis of the association between phytosterols consumption and subclinical atherosclerosis markers was performed using adjusted and unadjusted logistic and linear regression models. A P-value <0.05 was considered significant. **Results:** Mean (SD) phytosterol consumption was 256.08 ( $\pm$ 197.87), CCS 22.78( $\pm$ 110.53), PWV 9.07( $\pm$ 1.59), and cIMT 0.57( $\pm$ 0.11). Phytosterol consumption, CCS, PWV and cIMT were higher in men than women (P<0.001). Consumption of phytosterols >P75 was associated with lower levels of total, HDL- and LDL-cholesterol, higher triglycerides (P<0,01), higher TEE, higher consumption of fibers, and PWV (P<0.01).

Univariate logistic and linear regression showed that increased phytosterols consumption levels was associated with increased pulse wave velocity ( $P<0.02$  and  $P<0.001$ , respectively). However, after adjusting for other cardiovascular risk factors, this association disappeared ( $P=NS$ ). In univariate analysis, phytosterols consumption was not associated with CCS, and c-IMT. **Conclusion:** Using the baseline information of the ELSA Brasil study, in this cohort of apparently healthy individuals, we demonstrated that usual intake of phytosterols from the diet was associated with lower concentrations of total and LDL-c, with no evidence of association with markers of subclinical atherosclerosis. To date, this is the largest population-based study evaluating usual intake of plant sterols and markers of subclinical atherosclerosis, opening perspectives about the importance of natural sources of phytosterols in cardiovascular health.

**Key words:** Phytosterol, cardiovascular disease, diet, adult health, sterol

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Paradigma das doenças cardiovasculares no Brasil e no mundo

Responsáveis por cerca de 30,69% de todos os óbitos no Brasil, caracterizadas como uma das principais causas de óbitos entre homens e mulheres, sendo responsáveis por cerca de 20% dos óbitos de indivíduos acima dos 30 anos de idade, a doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica compreende a doença arterial coronariana, o acidente vascular encefálico, a doença arterial periférica, e a insuficiência cardíaca congestiva<sup>1</sup>.

No ano de 2011 ocorreram 962.816 óbitos em indivíduos com mais de 30 anos no Brasil, cerca de 102.848 óbitos foram decorrentes de doenças isquêmicas do coração (DIC)<sup>2</sup>.

Nos Estados Unidos e Europa Ocidental, a morte por DIC é cerca de três vezes mais frequente comparando-se com os números de óbitos causados pelas DCV, o que acaba não sendo observado nos países do Leste Europeu, Ásia e América Latina <sup>3,4,5</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que no ano de 2020 cerca de 40% de todas as mortes serão relacionadas com as doenças cardiovasculares com o infarto agudo do miocárdio (IAM) como maior causa isolada de todas as mortes<sup>6</sup>. O aumento da prevalência das doenças cardiovasculares, assim como a expansão de grupos atingidos agrava a projeção de índices de morbi-mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, o que acaba gerando um impacto direto na taxa produtiva do país e em seu sistema de saúde.

## 1.2 Fatores de risco para doenças cardiovasculares

Definidos como qualquer elemento clínico ou laboratorial associado com a probabilidade de doença e sua progressão durante um período de tempo variável, são chamados fatores de risco aqueles que demonstraram causalidade em estudos epidemiológicos, de intervenção e estudos de randomização Mendeliana <sup>6</sup>.

Tendo como ponto de partida o estudo de *Framingham*, primeiro estudo que demonstrou a importância dos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares<sup>7</sup>, diversos outros estudos vêm fornecendo uma visão sobre os fatores de risco envolvidos na etiologia da doença cardiovascular <sup>8</sup>.

O estudo *INTERHEART* demonstrou que cerca de 90% do risco atribuível para infarto agudo do miocárdio era decorrente de nove fatores de risco; surpreendentemente o tabagismo e a dislipidemia (aferida pela relação ApoB/ApoA1) compreenderam cerca de dois terços desse risco com os outros fatores associados como os psicossociais, obesidade central e diabetes sendo relativos em diferentes regiões <sup>9</sup>.

O risco aumentado para doença cardiovascular é estimado baseado na análise da apresentação de fatores de risco que aumentam a chance de desenvolvimento da doença. A identificação precoce de comportamentos de risco, manifestações clínicas ou de equivalentes de risco é o primeiro passo na estratificação do risco. De acordo com a I Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia, os fatores de risco mais evidentes no cenário da saúde cardiovascular são: tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus e dislipidemias<sup>10</sup>.

Após 5 décadas de conhecimento sobre os fatores de riscos relativos às doenças cardiovasculares, observa-se em dados mundiais uma redução da mortalidade e melhor controle dos fatores de risco, sendo evidenciado por dados do estudo de *Framingham* uma redução de 59% na mortalidade no período entre 1950 e 1999 <sup>11</sup>.

O estudo AFIRMAR demonstrou o impacto independente dos fatores de risco para IAM na população brasileira, mostrando que os fatores de risco com maior presença na população são: tabagismo, diabetes mellitus e aumento da circunferência abdominal; todos passíveis de correção ou atenuação, se a detecção precoce e educação em saúde sobre as DIC forem priorizadas <sup>6</sup>.

A crítica em reconhecer o que não está sendo feito não se mostra suficiente para eliminação da possibilidade da obtenção de doenças potencialmente previsíveis, com medidas de prevenção primária adotadas de modo mais enérgico; a epidemiologia pode ser modificada dependendo do papel dos clínicos e gestores avançando no cenário de prevenção com entendimento de todo espectro fisiopatológico, diagnóstico, prognóstico e terapêutico, obtendo um alicerce sólido nos fundamentos da medicina baseada em evidência<sup>12</sup>.

### 1.3 Fitosteróis

Constituintes das membranas plasmáticas das células vegetais, os fitosteróis são responsáveis pela permeabilidade celular sendo comparáveis ao colesterol nos animais, diferindo apenas por conterem um ou dois grupos químicos metil ou etil na cadeia lateral de sua molécula, ligado ao carbono 24. Possuem cerca de 28 a 29 átomos de carbono e suas cadeias laterais são constituídas de nove a dez átomos de carbono ao invés de oito átomos de carbono como no colesterol <sup>13,14,15,16</sup>.

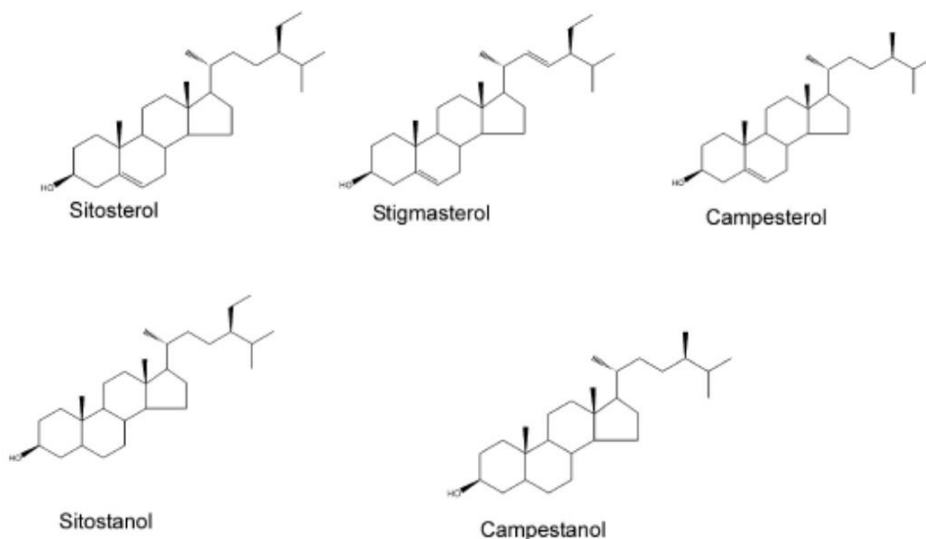
Os fitosteróis podem ser divididos em três grupos, caracterizados devido ao seu número de grupos metil contidos no carbono 4: 4-dimetil, 4-monometil ou nenhum sem a presença de grupo monometil.

Mais de 40 fitosteróis foram identificados, sendo os insaturados os que são mais comumente identificados, tais como, o sitosterol, estigmasterol e campesterol, todos 4-dimetilesteróis, sem a presença do grupo de metil no átomo de carbono, assim como o colesterol (figura 1)<sup>17,18</sup>. O termo fitosterol inclui a categoria de esteróis livres esterificados ou estanóis, que não apresentam a



dupla ligação Delta5 no anel B<sup>3</sup>, sendo esses menos abundantes dos alimentos  
19.

**Figura 1:** Estrutura química dos fitosteróis.



**Fonte:** (MARTINS et al., 2013)<sup>17</sup>

### 1.3.1 Concentração alimentícia

A maior concentração de Fitosteróis nos alimentos se encontra nos óleos vegetais, como óleo de milho, de girassol, de soja e azeite (Tabela 1); também encontramos fitosteróis em leguminosas e cereais (Tabela 2), hortaliças (Tabela 3) e frutas (Tabela 4). Por exemplo, a ingestão de 30g/dia de óleo de milho corresponde à concentração de 286 mg de fitosterol ingerido, sendo essa uma quantidade insuficiente para diminuição da absorção de colesterol. Estes dados foram obtidos a partir da quantificação direta de esteróis vegetais por cromatografia gasosa e detecção por ionização em chama (GC-FID) e o consumo diário de fitosteróis foi estimado em mg por 100 g (mg/100 g(-1)) da porção comestível.<sup>17</sup>

**Tabela 1.** Teor de fitosteróis em óleos vegetais (mg por 100 g de óleo).

Alimento	Campestanol	Campesterol	Estigmasterol	$\beta$ -sitosterol	Sitostanol	Fitosteróis Totais
Óleo de Canola	0	156,55 - 156,77	12,62 - 12,71	297,55 - 297,41	0	466,72 - 466,89
Óleo de Coco	0	5,71 - 5,86	14,34 - 14,48	52,99 - 53,07	0,53 - 0,54	73,57 - 73,95
Óleo de Girassol	0	51,22 - 51,35	26,61 - 26,74	171,26 - 171,44	0	249,09 - 249,53
Óleo de Milho	0	219,80 - 220,01	61,28 - 61,30	445,56 - 445,32	0	726,64 - 726,63
Óleo de Soja	0	41,85 - 42,07	48,19 - 48,30	140,55 - 140,89	0	230,59 - 231,26
Azeite	0	28,41 - 28,42	17,30 - 17,35	158,05 - 158,15	0	203,76 - 203,92
Óleo Composto	0	26,15 - 26,10	14,11 - 14,08	120,12 - 120,18	0	160,38 - 160,36

Valores de fitosteróis mostrados representam as duas análises obtidas para cada tipo de óleo vegetal.

**Fonte:** (MARTINS et al., 2013)<sup>17</sup>

**Tabela 2.** Teor de Fitosteróis e lipídeos totais em leguminosas e cereais (mg por 100 g de alimento in natura).

Alimento	Campestanol	Campesterol	Estigmasterol	$\beta$ -sitosterol	Sitostanol	Fitosteróis Totais	Lipídeos Totais
Arroz Integral	0,16 - 0,16	3,23 - 3,24	2,85 - 2,86	11,49 - 11,52	0,50 - 0,50	18,24 - 18,28	1,41 - 1,53
Arroz Polido	0,20 - 0,17	1,45 - 1,47	1,12 - 1,12	6,09 - 6,10	0,35 - 0,35	9,21 - 9,23	0,38 - 0,37
Ervilha seca	0	2,15 - 2,19	2,10 - 2,08	20,66 - 20,46	1,05 - 1,07	25,96 - 25,80	1,37 - 1,14
Feijão Carioca	0	1,15 - 1,18	5,42 - 5,33	9,07 - 9,12	1,10 - 1,13	16,74 - 16,76	1,17 - 1,24
Feijão Preto	0	1,07 - 1,02	4,43 - 4,41	8,82 - 8,79	1,43 - 1,40	15,75 - 15,62	1,37 - 1,30
Grão de bico	7,09 - 7,11	0	4,29 - 4,30	42,38 - 42,30	3,04 - 2,99	56,80 - 56,70	3,60 - 3,52
Lentilha	0	2,11 - 2,09	2,09 - 2,09	25,06 - 25,18	1,22 - 1,24	30,48 - 30,60	1,15 - 1,02
Soja	0,20 - 0,18	6,71 - 6,69	7,93 - 7,90	17,68 - 17,64	0,69 - 0,69	33,21 - 33,31	10,64 - 10,66
Soja Preta	0,35 - 0,48	2,93 - 3,04	3,00 - 3,14	11,01 - 11,15	0,44 - 0,39	17,73 - 18,20	12,37 - 12,38
Linhaça	1,38 - 1,37	15,09 - 15,06	3,35 - 3,35	21,47 - 21,49	3,46 - 3,45	44,75 - 44,72	23,00 - 22,89

Valores de fitosteróis mostrados representam as duas análises obtidas para cada alimento.

**Fonte:** (MARTINS et al., 2013)<sup>17</sup>

**Tabela 3:** Teor de Fitosteróis e lipídeos totais em hortaliças (mg por 100 g de alimento in natura).

Alimento	Campestanol	Campesterol	Estigmasterol	$\beta$ -sitosterol	Sitostanol	Fitosteróis Totais	Lipídeos Totais
Abobrinha	0,01 - 0,01	0,01 - 0,01	0,01 - 0,01	0,60 - 0,60	0,01 - 0,01	0,63 - 0,64	0,03 - 0,04
Berinjela	0	0,05 - 0,06	0,18 - 0,18	0,28 - 0,28	0	0,51 - 0,52	0,03 - 0,04
Brócolis	0	0,64 - 0,64	2,37 - 2,41	2,55 - 2,59	0,03 - 0,03	5,59 - 5,67	0,15 - 0,16
Cenoura	0	2,51 - 2,52	3,52 - 3,54	10,13 - 10,17	0,06 - 0,06	16,22 - 16,29	0,16 - 0,18
Couve flor	0	0,76 - 0,75	0,25 - 0,25	2,73 - 2,72	0,03 - 0,03	3,77 - 3,75	0,06 - 0,06
Escarola	0,01 - 0,01	0,19 - 0,19	0,45 - 0,44	0,58 - 0,59	0,15 - 0,15	1,38 - 1,39	0,05 - 0,07
Espinafre	0	0,05 - 0,05	0,08 - 0,08	0,97 - 0,98	0,01 - 0,01	1,11 - 1,12	0,16 - 0,17
Repolho	0	1,42 - 1,43	0,03 - 0,03	3,76 - 3,77	0,01 - 0,01	5,22 - 5,24	0,09 - 0,08
Tomate	0,02 - 0,02	0,08 - 0,08	0,15 - 0,16	1,07 - 1,08	0,38 - 0,39	1,70 - 1,73	0,18 - 0,17
Vagem	0,01 - 0,01	0,46 - 0,45	1,78 - 1,76	2,24 - 2,21	0,01 - 0,01	4,50 - 4,46	0,23 - 0,22

Valores de fitosteróis mostrados representam as duas análises obtidas para cada alimento.

Fonte: (MARTINS et al., 2013)<sup>17</sup>

**Tabela 4:** Teor de Fitosteróis e lipídeos totais em frutas (mg por 100 g de alimento in natura).

Alimento	Campestanol	Campesterol	Estigmasterol	$\beta$ -sitosterol	Sitostanol	Fitosteróis Totais	Lipídeos Totais
Açaí	0	0,28 - 0,29	1,23 - 1,30	13,07 - 12,93	0	14,58 - 14,52	5,91 - 5,71
Abacate	0	2,61 - 2,65	0,59 - 0,60	20,76 - 20,96	1,50 - 1,54	25,46 - 25,75	6,07 - 6,25
Abacaxi	0	0,71 - 0,72	0,06 - 0,06	4,15 - 4,12	0,01 - 0,01	4,93 - 4,91	0,03 - 0,04
Banana	0	0,50 - 0,51	0,41 - 0,41	2,06 - 2,08	0,51 - 0,52	3,48 - 3,52	0,06 - 0,07
Coco fresco	0,32 - 0,32	1,11 - 1,15	2,35 - 2,39	5,39 - 5,45	5,39 - 5,45	14,24 - 14,44	23,15 - 23,25
Goiaba	0,01 - 0,01	0,08 - 0,08	0,01 - 0,01	3,21 - 3,23	0,05 - 0,07	3,36 - 3,40	0,07 - 0,08
Laranja	0	1,74 - 1,75	0,86 - 0,87	12,33 - 12,40	0,36 - 0,37	15,29 - 15,39	0,14 - 0,12
Maçã	0	0,57 - 0,58	0,04 - 0,04	4,59 - 4,60	0,11 - 0,11	5,31 - 5,33	0,15 - 0,11
Mamão	0,04 - 0,04	1,93 - 1,92	0,82 - 0,83	2,13 - 2,12	0	4,92 - 4,91	0,18 - 0,15
Manga	0,01 - 0,01	0,25 - 0,25	0,10 - 0,10	0,97 - 0,97	0,01 - 0,01	1,34 - 1,34	0,06 - 0,06
Morango	0	0,08 - 0,08	0,01 - 0,01	1,35 - 1,35	0,02 - 0,02	1,46 - 1,46	0,08 - 0,08

Valores de fitosteróis mostrados representam as duas análises obtidas para cada alimento.

Fonte: (MARTINS et al., 2013)<sup>17</sup>

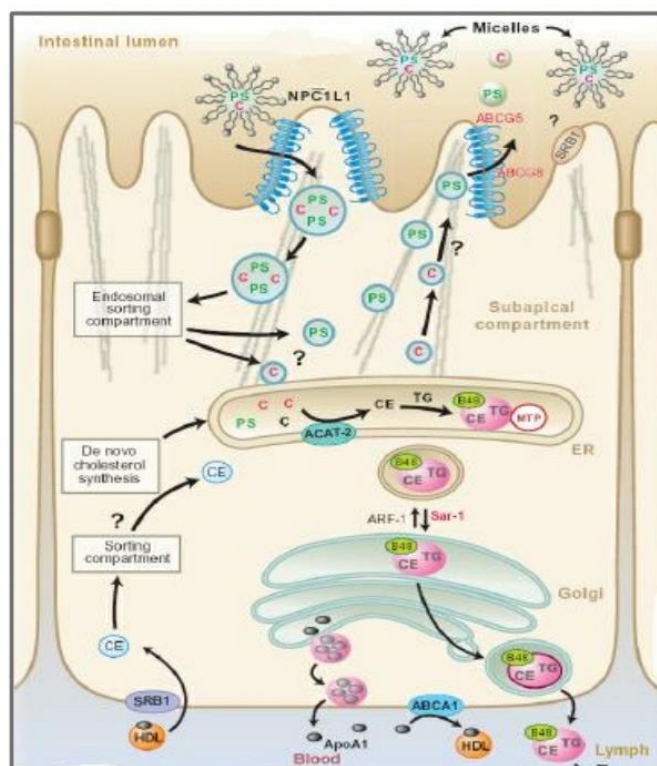
### 1.3.2 Consumo e ação hipolipemiante

A ingestão média de fitosteróis na dieta habitual situa-se entre 200 e 400 mg/dia, segundo o *European Prospective Investigation into Cancer* (EPIC). A ingestão de fitosteróis com valores de 250 – 450 mg/dia se correlaciona com

uma menor absorção de colesterol e, uma suplementação adicional de 200 mg/dia levaria a um decréscimo do colesterol total de 3% <sup>13,20</sup>.

Segundo NOAKES e GONÇALVES a ingestão de 2 g de fitosterol por dia tem como resultante uma diminuição de cerca de 10 a 15% do LDL-colesterol, redução de triglicerídeos isoladamente ou quando combinados com outros hipolipemiantes como as estatinas, fibratos e ezetimibe por exemplo. O consumo de ~2,0 g de fitosteróis associado às estatinas equivale a dobrar-se a dose da estatina, porém o consumo alimentício de fontes diretas de fitosterol não é suficientemente capaz de chegar a níveis de ingestão de 2g por dia, sendo assim necessária a suplementação <sup>21, 22, 23</sup>.

A ação hipocolesterolemiantes dos fitosteróis é baseada na diminuição da absorção intestinal do colesterol exógeno de origem alimentar e de origem biliar que também se torna objeto de recirculação enterohepática (Figura 2) <sup>24</sup>. Os fitosteróis atuam na absorção do colesterol no intestino delgado por incorporação nas micelas entrando nos enterócitos pela borda em escova utilizando o transportador NPC1L1 <sup>17, 25</sup>. A partir disto, o colesterol é esterificado pela Acil Coa Colesterol Aciltransferase (ACAT) e incorporado nos quilomicrons que são secretados para a linfa. Devido à pouca afinidade do fitosterol com a ACAT o colesterol é absorvido e os fitosteróis apresentam absorção diminuída <sup>26</sup>.

**FIGURA 2:** Mecanismo de ação dos fitosteróis

**Fonte:** Adaptado de Menys et al., 2008.

A competição a nível intestinal dos fitosteróis com o colesterol na formação de micelas leva a diminuição da solubilidade do colesterol. No interior dos enterócitos uma pequena parte do colesterol e grande parte dos esteróis são excretados de volta ao lúmen intestinal pelos transportadores ABCG5 e ABCG8. Assim o colesterol é transportado para o interior do enterócito sendo excretado, assim como o colesterol endógeno contido nos sais biliares <sup>27, 26, 19</sup>.

A absorção do colesterol dietético a partir do intestino é uma parte importante da homeostase do colesterol e representa o primeiro passo pelo qual a dieta exerce seus efeitos metabólicos. Atualmente sabe-se que parte dos fitosteróis ingeridos são também absorvidos, sendo identificados em placas ateromatosas em indivíduos com absorção aparentemente normal de fitosteróis,

o que acaba gerando a possibilidade dos fitosteróis poderem se enquadrar como novos fatores de risco para doenças cardiovasculares <sup>28, 23</sup>.

## **1.4 ELSA BRASIL**

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto ou simplesmente conhecido como ELSA Brasil trata-se do maior estudo multicêntrico de coorte realizado em nosso país sobre doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes e doenças cardiovasculares e de seus respectivos fatores de risco inseridos na população brasileira. Criado em 2005 a partir de uma chamada pública do Ministério da Ciência e Tecnologia, reunindo cerca de 22 milhões de reais em investimento por parte do governo federal <sup>29</sup>.

### **1.4.1 Estruturação do ELSA BRASIL**

O presente estudo conta com cerca de 15.105 participantes, funcionários e docentes com uma faixa etária de 35 a 74 anos. Sendo constituído por seis instituições de ensino e pesquisa, o consórcio do ELSA Brasil compreende seis centros de investigação: a Fundação Oswaldo Cruz, a Universidade Federal da Bahia, a Universidade Federal do Espírito Santo, a Universidade Federal de Minas Gerais, a Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a Universidade de São Paulo, onde ocorreram o recrutamento de participantes, a realização de entrevistas, exames clínicos, coleta, estoque, processamento e transferências de amostras biológicas <sup>29, 30 31, 32, 33, 34</sup>.

O estudo ainda conta com 5 centros de leitura, um laboratório central, um centro repositório de material biológico na Universidade de São Paulo a fim de centralizar todo o armazenamento do material do estudo <sup>35, 36</sup>.

### **1.4.2 Impacto do ELSA BRASIL na saúde pública do país**

Os impactos gerados pelos dados obtidos influenciarão diretamente nas definições para as políticas de saúde pública do Sistema Único de Saúde ao descreverem a atual situação perante aos principais fatores de risco cardiovascular, caracterizando prevalência e conhecimento por parte do participante de pesquisa, tratamento vigente e controle em prevenção primária dos riscos cardiovasculares <sup>36</sup>.

O impacto do ELSA Brasil vai muito além dos gerados pelos dados obtidos. Cada experiência obtida através do estudo permitiu com que se extinguisse o mito da inexecutabilidade dos estudos longitudinais sobre doenças crônicas ao longo prazo no Brasil.

A continuidade do estudo proporcionará o acompanhamento e reavaliação para atualização dos dados de incidência das doenças cardiovasculares e de outras doenças crônicas, além de trazer a atualização de perfil emergente das doenças crônicas e os quadros de incapacidade <sup>37</sup>.

O manejo dos fatores de risco nas doenças cardiovasculares vem recebendo maior atenção das organizações de saúde pelo mundo, com a vantagem de menores gastos com medidas de prevenção comparando-se com medidas de intervenção direta com internações hospitalares, tratamento farmacológico entre outros.

## **2. JUSTIFICATIVA**

A justificativa para a realização desse estudo se deu com base na possibilidade de análise dos dados obtidos e cedidos pelo ELSA Brasil, assim como na análise de estudos anteriores que evidenciaram divergências sobre o papel dos fitosteróis sobre o aumento de risco para doença cardiovascular aterosclerótica.

Propusemos analisar o impacto da dieta na vida dos participantes, quantificando o consumo de fitosteróis habitual para avaliar se existe associação independente do consumo habitual de fitosteróis com marcadores de aterosclerose subclínica, tais como, CAC, IMT e VOP.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Quantificar o consumo de fitosterol na população do estudo ELSA Brasil e verificar possíveis associações com os marcadores de aterosclerose subclínica.

- Determinar as características sociodemográficas, nutricionais e clínicas de acordo com as categorias de consumo de fitosterol,

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a frequência do consumo habitual de fitosterol com os percentis de CAC, VOP e IMT.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1 AMOSTRA**

Estudo prospectivo com análise do banco de dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA Brasil. A população do trabalho foi composta por uma subamostra dos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA Brasil). Criado em 2005 a partir de uma chamada pública do Ministério da Ciência e Tecnologia, trata-se da maior pesquisa multicêntrica coorte realizada por um país em desenvolvimento, envolve seis instituições brasileira de ensino e pesquisa: A Fundação Oswaldo Cruz, a Universidade Federal da Bahia, a Universidade Federal do Espírito Santo, a Universidade Federal de Minas Gerais, a Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a Universidade de São Paulo.

O presente estudo conta com cerca de 15.105 participantes, homens e mulheres, funcionários e docentes das instituições participantes com uma faixa etária de 35 a 74 anos <sup>29</sup>. Em uma subamostra com 5061 participantes do centro de investigação São Paulo (CI-SP) foram analisados os níveis de consumo por meio de software validado pelo nosso grupo, posteriormente os dados de consumo foram comparados quanto à presença de desfechos cardiovasculares substitutos (presença de aterosclerose subclínica medida pelo IMT, escore de cálcio e VOP).

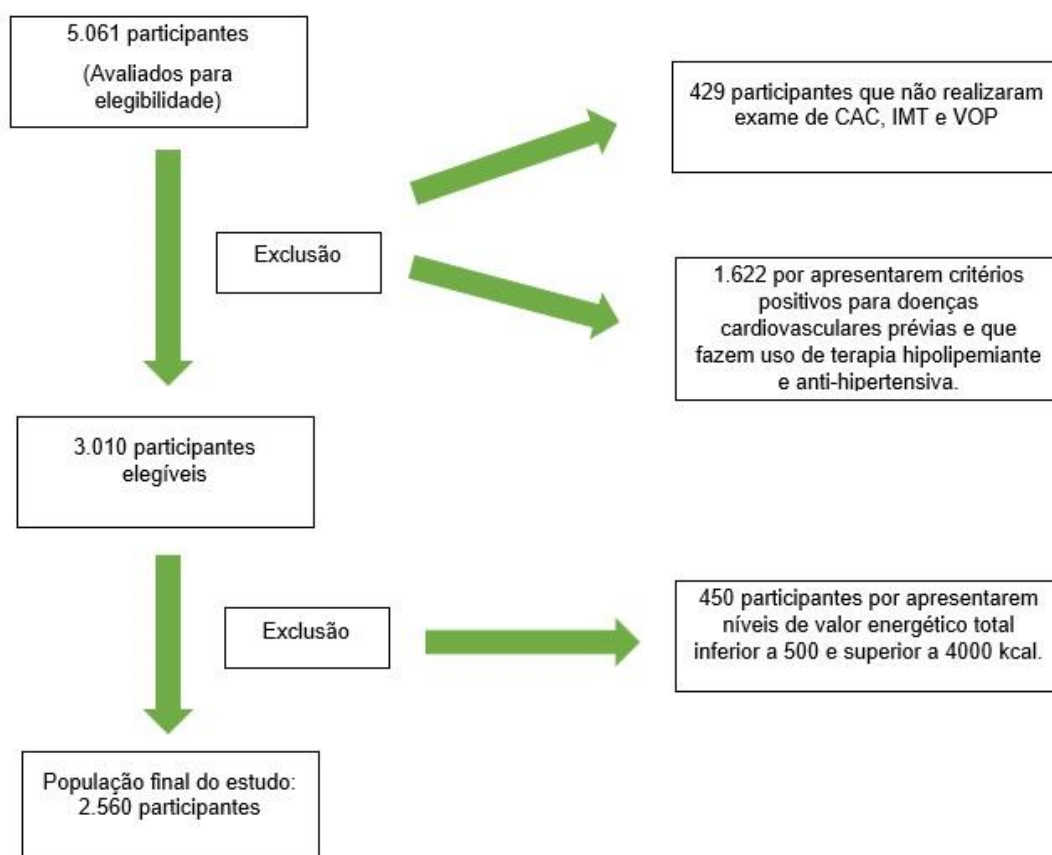
### **4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Estão aptos a participar do estudo em questão, os participantes do ELSA Brasil pertencentes ao centro de investigação São Paulo (CI-SP) que realizaram, na linha de base do estudo, exame de tomografia coronária com medidas de CAC, medidas de IMT e VOP, assim como aqueles que tiveram o QFA disponível para consulta.

### 4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Do total da amostra de 5061 participantes, foram excluídos inicialmente 429, que não haviam realizado exames de CAC, IMT e VOP e 1622 por apresentarem critérios positivos de AVC e IAM assim como uso de terapia farmacológica com hipolipemiantes e/ou anti-hipertensivos. Posteriormente, 450 foram excluídos por apresentarem níveis de valor energético total inferior a 500 kcal ou superior a 4000 kcal, vide figura 3.

**Figura 3: Fluxograma de critério de seleção do estudo.**



#### **4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFESP e do Hospital Universitário da USP (HU-USP) e por se tratar de um subestudo do ELSA-Brasil, todos os participantes já haviam previamente concordado e assinado o TCLE para a pesquisa inicial, que contém a autorização para o uso do banco de dados do ELSA-Brasil, sendo assim o TCLE foi dispensado do presente estudo pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNIFESP.

#### **4.5 ANÁLISE DO CONSUMO DE FITOSTEROL**

Para análise de consumo foram analisados os QFA ELSA-BRASIL por meio de software desenvolvido pela Universidade Federal de São Paulo. Os questionários de frequência alimentar (QFA) do ELSA-BRASIL foram aplicados durante dois momentos distintos, no primeiro contato com o participante do estudo (QFA1) seguidos de três registros alimentares de 24hrs (R24h) aplicados em momentos distintos e o segundo QFA (QFA2) aplicado no mês de outubro de 2010. O QFA do ELSA-BRASIL conta com 114 itens alimentares, com a presença de dois itens regionais ou marcadores de consumo diferenciado, e também foi acrescido de itens contidos no R24h com frequência de consumo maior do que 10% <sup>38</sup>.

#### **4.6 COLETA DE DADOS E PARÂMETROS CLÍNICOS**

##### **4.6.1 Espessura médio-intimal das carótidas (IMT)**

No ELSA, o IMT foi medido em todos os participantes de forma padronizada em equipamento (Aplio XG™, Toshiba) com transdutor linear de 7.5 MHz. A análise da bifurcação das carótidas foi realizada na extensão de 3cm para pesquisa de placas, além da coleta da imagem das carótidas comuns ao longo de 1 cm, iniciando-se 1 cm abaixo da bifurcação. As imagens coletadas

nos centros de investigação eram gravadas e remetidas para o centro de logística (Centro de Investigação SP). A leitura do exame foi centralizada e automatizada, utilizando-se o software MIA™ com imagens de três ciclos cardíacos, sendo o valor do IMT calculado pela média das carótidas direita e esquerda <sup>33</sup>.

Com a finalidade de avaliar a associação do consumo de fitosterol com o IMT, o mesmo foi categorizado em: <p75 (<0,6 mm) e ≥p75 (≥0,6 mm)

#### **4.6.2 Velocidade de onda de pulso (VOP)**

Incluído no protocolo do estudo ELSA Brasil, a VOP é utilizada como avaliador da rigidez de grandes artérias. A VOP foi calculada pela média aritmética obtida em dez ciclos cardíacos obtidos em ritmo cardíaco regular, mensurada com aparelho automático validado (Complior, Artech Medicale, França).

O paciente foi posicionado em decúbito dorsal em uma sala com temperatura controlada (20-24°C), sendo primeiramente mensurada a distância entre a fúrcula do esterno até o pulso femoral direito com a utilização de uma fita métrica comum, desconsiderando a medida de curvatura abdominal do indivíduo; sensores de pulso foram posicionados na região das artérias carótida e femoral direita, permitindo a visualização das ondas em tela, que foram identificadas por softwares visando uma boa qualidade de registro <sup>33</sup>. Medidas da pressão arterial sistólica e diastólica foram realizadas no momento da VOP.

Com a finalidade de avaliar a associação do consumo de fitosterol com a VOP, a mesma foi categorizada em: <p75 (<9,8 m/s) e ≥p75 (≥9,8 m/s), de acordo com os valores obtidos na amostra do ELSA.

#### **4.6.3 Escore de cálcio coronariano (CAC)**

A avaliação da calcificação arterial coronariana, foi realizada de acordo com o protocolo adotado pelo estudo ELSA-Brasil, através de tomógrafo

computadorizado de 64 canais de detecção (Phillips Brilliance, Phillips Healthcare, Best, Holanda).

Os participantes foram submetidos ao exame em aquisição prospectiva ao eletrocardiograma (ECG), com potencial de tubo de 120 kV com corrente em miliamperes (mA), ajustados de acordo com o biótipo do participante, podendo variar de 100 a 150 mA.

As imagens foram reconstruídas através de cortes axiais cardíacos com espessura de 2,5 mm, na presença de filtro cardíaco-padrão, velocidade de tubo 0,8s, campo de visão voltado e ajustado à área cardíaca.

Em análise considera-se CAC, imagens > 3 pixels contíguos (1mm<sup>3</sup>) apresentando coeficiente de atenuação >130 UH (unidades Hounsfield), sendo analisadas posteriormente usando um software semiautomático (Calcium Scoring, Phillips Workstation). O escore foi obtido através do método de Agaston, multiplicando a área de calcificação em milímetros quadrados por um fator de densidade classificado como:

1. Para lesão com pico de atenuação entre 130-199 UH.
2. Para lesão com pico de atenuação entre 200-299 UH.
3. Para lesão com pico de atenuação entre 300-399 UH.
4. Para lesão com pico de atenuação > 400 UH.

Com a finalidade de avaliar a associação do consumo de fitosterol com CAC, o mesmo foi categorizado em: zero e maior que zero (>0) <sup>35</sup>.

#### **4.6.4 Dados sócio-demográficos**

Dados como tabagismo atual ou prévio, história prévia de IAM, uso de álcool foram obtidos através de auto declaração. A classificação de raça foi realizada de acordo com a declaração já utilizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) durante o censo populacional. Neste foram utilizados os termos: preta, miscigenado, branca, amarela ou indígena.

O nível de escolaridade foi estratificado da seguinte forma: Nunca frequentou a escola, 1º grau incompleto – 2º Grau completo, universitário completo, pós-graduação. A renda também foi estratificada como média mensal.

#### **4.6.5 Dados clínicos e antropométricos**

Todos os dados clínicos foram aferidos segundo técnicas já estabelecidas. A pressão arterial (PA) foi aferida perante a utilização de um esfigmomanômetro automático (Omron HEM 705CPINT), em protocolo padrão, após repouso de 5 minutos, com paciente sentado em uma sala com temperatura controlada (20 -24°C), sendo considerada média das últimas duas aferições. O peso corporal (kg) e altura (m) foram obtidos através de medidas padronizadas. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado como peso (kg) / altura<sup>2</sup>. A circunferência abdominal foi medida no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca, com o paciente relaxado, utilizando-se fita métrica inelástica, com sua medida em centímetros (cm).

#### **4.6.6. Outros exames laboratoriais**

A obtenção das amostras biológicas de sangue foi realizada em duas etapas: a primeira após jejum e a segunda após uma sobrecarga de glicose (pacientes não diabéticos). A glicemia foi quantificada através do método de hexoquinase; colesterol total e frações (com exceção do LDL-c foram quantificados através de métodos colorimétricos, sendo o LDL-c estimado através da equação de Friedewald nos participantes com triglicérides ≤ 400 mg/dL ou aferido por método enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação nos participantes com triglicérides ≥ 400 mg/dL.

A hemoglobina glicada foi quantificada através de cromatografia de alta precisão, as dosagens de glicemia, colesterol e suas frações foram realizadas em equipamento ADVIA 1200 Siemens. A hemoglobina glicada foi quantificada em % e realizada em equipamento Variant BioRad, tendo como valor de

referência para tolerância normal a glicose de <5,7%. A proteína C reativa ultrasensível foi quantificada em mg/L através de nefelometria em aparelho BN II Siemens, tendo como valores de referência para risco cardiovascular: Baixo risco <1,0 mg/L; médio risco 1,0 -3,0 mg/L e alto risco >3,0 mg/L <sup>39</sup>.



## 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

No primeiro momento, este estudo foi submetido à análise descritiva de características nutricionais, sociodemográficas e clínicas, categorizadas de acordo com o percentil de consumo habitual de fitosterol ( $<P75$  e  $\geq P75$ ).

As variáveis contínuas de distribuição normal foram representadas como média e desvio padrão. Para a comparação entre os grupos de consumo de fitosterol, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas, foram descritas como proporções e comparadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ); a análise da diferença de proporção entre os grupos dos marcadores de aterosclerose se deu em pares pelo método de Bonferroni.

Na segunda etapa analisamos as proporções de participantes e seus respectivos percentis de consumo de fitosterol habitual com os percentis de CAC, IMT e VOP. O teste de qui-quadrado ( $\chi^2$ ) por sua vez, foi utilizado para comparações entre os grupos utilizando o método de Bonferroni.

Sendo assim com o objetivo de detectar a associação entre o consumo habitual de fitosteróis e  $CAC > 0$ ,  $IMT \geq P75$  e  $VOP \geq P75$ , foram desenvolvidos modelos de regressão logística e linear. Inicialmente foi realizado o modelo logístico não ajustado seguido de modelo ajustado, usando o escore categorizado de  $CAC > 0$ ,  $IMT \geq P75$  e  $VOP \geq P75$  como variáveis dependentes. Como variáveis independentes, foram utilizadas covariáveis nutricionais, como valor energético total, consumo de gordura saturada, fibras solúveis e insolúveis, proteínas, lipídeos, colesterol dietético carboidratos e consumo habitual de fitosterol, assim como covariáveis conhecidas pela associação a CAC, IMT e VOP, como idade, sexo, raça, IMC, renda familiar, escolaridade, estado de tabagismo, pressão arterial sistólica e diastólica e presença de diabetes mellitus.

Em segundo plano com o objetivo de avaliar a diferença estatística entre os valores de IMT e VOP e demais variáveis, foram executados modelos de regressão linear simples e ajustada, usando os valores numéricos de IMT e VOP como variáveis dependentes. Como variáveis independentes, foram utilizadas covariáveis nutricionais, como valor energético total, consumo de gordura saturada, fibras solúveis e insolúveis, proteínas, lipídeos, colesterol dietético

carboidratos e consumo habitual de fitosterol, assim como covariáveis conhecidas pela associação a IMT e VOP, como idade, sexo, raça, IMC, renda familiar, escolaridade, estado de tabagismo, pressão arterial sistólica e diastólica e presença de diabetes mellitus.

A análise linear simples e ajustada não foi realizada perante a variável CAC devido ao número elevado de escores iguais a zero.

A magnitude das associações foi estimada na regressão logística pelo *Odds Ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%), calculado para cada OR e na regressão linear pelo coeficiente de regressão (Beta) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Foi fixado o nível de significância de 0,05 para todas as análises, utilizando-se do *Statistical Package for The Social Sciences* (SPSS) versão 22.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Análise descritiva do consumo de fitosterol e dos marcadores de aterosclerose subclínica.

A média do consumo de fitosterol da população geral é de 256,08 mg/dia, a maioria da população é composta de mulheres que apresentam média de consumo de fitosterol de 208,13 mg/dia vs. 323,49 mg/dia dos homens. Nota-se que o maior consumo de fitosterol se associa significativamente com o sexo masculino. Em relação aos marcadores de aterosclerose subclínica a população apresenta um CAC médio de 22,78 UA, VOP 9,07 m/s e IMT 0,57 mm. Nota-se que médias maiores de CAC e VOP estão associadas diretamente ao sexo masculino, conforme indica tabela 5, porém os valores de VOP encontram-se dentro da faixa de normalidade do método.

**Tabela 5.** Caracterização do consumo de fitosterol e dos marcadores de aterosclerose subclínica pelo sexo dos participantes

	Homens	Mulheres	Total	P-valor
N (%)	1064	1496	2560	
<b>Consumo Alimentar</b>				
Fitosterol (mg/dia)	323,49(±228,43)	208,13(±156,38)	256,08(±197,87)	<0,001
<b>Marcadores de aterosclerose subclínica</b>				
VOP (m/s)	9,64(±1,66)	8,66(±1,41)	9,07(±1,59)	<0,001
PAS na medida da VOP	129,65(±15,16)	118,16(±14,33)	122,93(±15,73)	<0,001
PAD na medida da VOP	78,33(±10,61)	72,74(±9,18)	75,06(±10,18)	<0,001
CAC (UA)	38,65(±141,64)	11,49(±79,63)	22,78(±110,53)	<0,001

IMT (mm)	0,57(±0,11)	0,57(±0,11)	0,57(±0,11)	<0,001
----------	-------------	-------------	-------------	--------

Nota: variáveis contínuas como média ± desvio-padrão. Abreviações: VOP, velocidade de onda de pulso; CAC, escore de cálcio coronariano; IMT, espessura média intimal.

## 6.2 Análise descritiva populacional

A média de idade da população do estudo é de 50,4 anos com maioria branca, 58,4% de mulheres, conforme indica tabela 6. A maioria dos indivíduos possui consumo de fitosterol abaixo do p75 ( $\leq 390,85$ ). Nota-se que o aumento do consumo de fitosterol está associado à menor idade, sexo masculino, menor renda média, escolaridade intermediária, menor frequência de fatores como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), maior prevalência do uso de álcool. Não fica evidenciada a associação entre o maior percentil de consumo com escore de cálcio coronariano (CAC) e espessura média intimal carotídea (cIMT), porém há evidenciada associação entre o maior percentil de consumo de fitosterol e a velocidade de onda de pulso (VOP). Com relação aos exames laboratoriais, o grupo com percentil de consumo  $\geq p75$ , apresenta concentrações de colesterol total, LDL-c, HDL-c e hemoglobina glicada menores em comparação com o grupo com percentil de consumo de fitosterol  $< p75$ .

**Tabela 6.** Características de parâmetros demográficos, clínicos, nutricionais e laboratoriais entre os percentis de consumo de fitosterol.

	<b>&lt;p75</b> <b>(&lt; 390,85)</b>	<b>≥p75</b> <b>(≥390,85)</b>	<b>Total</b>	<b>P-valor</b>
N (%)	2010	550	2560	
<b>Demografia</b>				
Idade (anos)	49,22(±8,13)	48,06(±7,49)	50,4(±8,12)	0,003
Sexo (%)				<0.001
Homens	670(34,9)	394(61,6)	1064(41,6)	
Mulheres	1250(65,1)	246(38,4)	1496(58,4)	

Renda				
média	4545,80(±2401,72)	3219,82(±1990,01)	4076,26(±2363,57)	<0,001
familiar (R\$)				
Raça (%)				<0,001
Branca	1254(66)	297(46,9)	1551(61,3)	
Miscigenado	358(18,9)	188(29,7)	546(21,6)	
Negro	181(9,5)	125(19,7)	306(12,1)	
Asiático	91(4,8)	13(2,1)	104(4,1)	
Indígena	15(0,8)	10(1,6)	25(1,0)	
Escolaridade				<0,001
Fund.				
Incompleto	70(3,6)	71(11,1)	141(5,5)	
Fund.				
Completo	96(5)	65(10,2)	161(6,3)	
Médio	713(37,1)	342(53,4)	1055(41,2)	
Superior	1041(54,2)	162(25,3)	1203(47)	
<b>Dados clínicos e fatores de risco</b>				
PAS média				
(mmHg)	115,19(±16,40)	118,17(±14,83)	116,78(±16,67)	<0.001
PAD média				
(mmHg)	72,85(±10,06)	75,05(±10,34)	72,64(±10,35)	<0.001
Circ. da				
Cintura (cm)	86,89(±11,59)	88,09(11,62)	86,71(±12,6)	0,007
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,53(±4,53)	26,27(±4,49)	26,71(±5,34)	0,434
HAS				0,001
Não	1756(91,5)	556(86,9)	2312(90,3)	
Sim	164(8,5)	84(13,1)	248(9,7)	
DM				0,006
Não	1721(89,6)	548(85,6)	2269(88,6)	
Sim	199(10,4)	92(14,4)	291(11,4)	
<b>Consumo Alimentar</b>				
V.				
energético	2395,90(±679,48)	2936,23(±573,29)	2431,18(±689,97)	<0,001
(kcal/dia)				

Gordura				
Saturada (g/dia)	27,48 (±10,99)	28,10(±9,48)	26,95(±11,33)	0,022
Carboidratos (g/dia)	311,08(±99,43)	406,75(±88,69)	323,41(±97,73)	<0,001
Proteínas (g/dia)	107,08(±41,44)	131,86(±35,31)	111,75(±41,53)	<0,001
Lipídeos (g/dia)	79,04(±27,88)	88,40(±24,14)	78,57(±28,85)	<0,001
Colesterol dieta (g/dia)	287,66(±126,91)	297,11(±121,46)	280,09(±128,43)	0,033
Fibras solúveis (g/dia)	7,65(±3,43)	8,55(±3,86)	7,86(±3,39)	<0,001
Fibras insolúveis (g/dia)	20,72(±8,07)	34,49(±9,31)	23,17(±9,67)	<0,001
<b>Laboratório</b>				
Colesterol Total (mg/dl)	216,06(±41,47)	210,73(±39,86)	216,62(±43,85)	0,005
LDL-c (mg/dl)	133,21(±33,65)	129,9(±33,97)	132,7(±36,94)	0,036
HDL-c (mg/dl)	58,2(±14,58)	53,89(±13,92)	58,43(±13,78)	<0,001
Triglicérides (mg/dl)	124,37(±85,20)	139,45(±106,54)	134,33(95,88)	0,001
HbA1c (%)	5,32(±0,76)	5,37(±0,87)	5,38(±0,91)	0,277
T4 (ng/dL)	1,23(±0,41)	1,13(±0,23)	1,21(±0,38)	0,195
TSH (mcUI/ml)	2,14(±2,23)	1,98(±1,87)	5,34(±5,35)	0,093
PCR (mg/L)	2,64(±4,15)	2,61(±3,64)	2,8(±3,49)	0,872
<b>Marcadores de aterosclerose subclínica</b>				
VOP (m/s)	9,00(±1,59)	9,27(±1,59)	9,13(±1,61)	<0,001
PAS medida na VOP	121,87(±15,4)	126,84(±16,31)	123,49(±17,16)	<0,001

PAD medida na VOP	74,42(±10,02)	77,01(±10,40)	74,36(±10,14)	<0,001
CAC (UA)	22,70(±115,28)	23,01(±94,95)	22,78(±110,53)	0,396
IMT (mm)	0,57(±0,11)	0,57(±0,11)	0,58(±0,11)	0,906

Nota: Variáveis categóricas são descritas em números (porcentagens); variáveis contínuas como média ± desvio-padrão. Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica; Circ da cintura, circunferência da cintura; IMC, índice de massa corporal; V energético total, valor energético total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade;; Hb1Ac, hemoglobina glicada; T4, tiroxina; TSH, hormônio estimulante da tireoide; PCR, proteína C reativa; VOP, velocidade de onda de pulso; IMT, espessura média intimal; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus.

### 6.3 Relação dos percentis de consumo e percentis de CAC, IMT e VOP

De acordo com a tabela 7 constata-se que a proporção de consumo de fitosterol  $p > 75$  é 1,5 vezes maior entre os indivíduos que apresentam  $VOP > p75$  em comparação com quem possui  $VOP \leq p25$ .

**Tabela 7:** Frequência de indivíduos de acordo com percentil de consumo de fitosterol e diferentes categorias de percentil de VOP.

VOP (Percentil)	$\leq p25$ ( $\leq 8,0$ )	$> p25 -$ $\leq p50$ (8,1 – 8,9)	$> p50 -$ $\leq p75$ (9,0 – 9,8)	$> p75$ ( $> 9,8$ )	p- valor
Fito $\leq p25$	216(32) <sup>a</sup>	162(25,8) <sup>a</sup>	173(27,9) <sup>a</sup>	164(25,7) <sup>a</sup>	0,002
Fito $> p25 - \leq p50$	191(28,3) <sup>a</sup>	179(28,5) <sup>a</sup>	148(23,8) <sup>a</sup>	154(24,2) <sup>a</sup>	
Fito $> p50 - \leq p75$	138(20,4) <sup>a</sup>	136(21,7) <sup>a</sup>	139(22,4) <sup>a</sup>	130(20,4) <sup>a</sup>	
Fito $> p75$	130(19,3) <sup>b</sup>	150(23,9) <sup>a,b</sup>	161(25,9) <sup>b</sup>	189(29,7) <sup>b</sup>	
Total	675	627	621	637	

Nota: Variáveis quantitativas mostradas como Total e porcentagens; Valor de p ajustado pelo teste de Bonferroni: cada letra denota um subconjunto de categorias de VOP, cuja proporção da coluna não diferem significativamente entre si no nível de 0,05. Legenda: VOP, velocidade de onda de pulso; Fito, Fitosterol.

No entanto não fica evidenciada diferenças entre as proporções entre percentis de consumo de fitosterol e os demais marcadores de aterosclerose subclínica conforme evidenciado pelas tabelas 8 e 9.

**Tabela 8:** Frequência de indivíduos de acordo com percentil de consumo de fitosterol e diferentes categorias de percentil de IMT.

IMT (Percentil)	≤p25 (≤0,49)	>p25 - ≤p50 (0,5 – 0,55)	>p50 - ≤p75 (0,56 – 0,64)	>p75 (>0,64)	p- valor
Fito ≤p25	163(26,3) <sup>a</sup>	154(27,2) <sup>a</sup>	195(30) <sup>a</sup>	152(26,1) <sup>a</sup>	0,671
Fito > p25 - ≤p50	167(27) <sup>a</sup>	140(24,7) <sup>a</sup>	172(26,5) <sup>a</sup>	164(28,1) <sup>a</sup>	
Fito >p50 - ≤p75	133(21,5) <sup>a</sup>	131(23,1) <sup>a</sup>	131(20,2) <sup>a</sup>	114(19,6) <sup>a</sup>	
Fito >p75	156(25,2) <sup>a</sup>	141(24,9) <sup>a</sup>	152(23,4) <sup>a</sup>	153(26,2) <sup>a</sup>	
Total	619	566	650	583	

Nota: Variáveis quantitativas mostradas como Total e porcentagens; Valor de p ajustado pelo teste de Bonferroni: cada letra denota um subconjunto de categorias de IMT, cuja proporção da coluna não diferem significativamente entre si no nível de 0,05. Legenda: IMT, velocidade de onda de pulso; Fito, Fitosterol.



**Tabela 9:** Frequência de indivíduos de acordo com percentil de consumo de fitosterol e diferentes categorias de percentil de CAC.

CAC	CAC=0	CAC>0	p-valor
Fito $\leq$ p25	564(28,1) <sup>a</sup>	151(27,5) <sup>a</sup>	0,812
Fito > p25 - $\leq$ p50	524(26,1) <sup>a</sup>	148(26,9) <sup>a</sup>	
Fito >p50 - $\leq$ p75	433(21,5) <sup>a</sup>	110(20) <sup>a</sup>	
Fito >p75	489(24,3) <sup>a</sup>	141(25,6) <sup>a</sup>	
Total	2010	550	

Nota: Variáveis quantitativas mostradas como Total e porcentagens; Valor de p ajustado pelo teste de Bonferroni: cada letra denota um subconjunto de categorias de CAC, cuja proporção da coluna não diferem significativamente entre si no nível de 0,05. Legenda: CAC, velocidade de onda de pulso; Fito, Fitosterol.

## 6.4 Modelo de regressão logística univariada

### 6.4.1 CAC >0

Com a realização da regressão logística univariada, nota-se que idade e sexo masculino associam-se significativamente com a presença de calcificação coronariana (Tabela 10). Da mesma forma associam-se significativamente, circunferência da cintura, IMC, consumo de proteína, colesterol, LDL-c, triglicérides, hemoglobina glicada, VOP, IMT, tabagismo, presença de DM e HAS, uso de álcool e etnia indígena em comparação com a etnia branca. Por outro lado, o HDL-c aparece como um fator de menor probabilidade de associação com o CAC>0, assim como a etnia negra em comparação a etnia branca.

No que diz respeito ao consumo de fitosterol, verifica-se que não há vínculo do maior ou menor consumo de fitosterol com CAC >0.

**Tabela 10.** Análise de regressão logística univariada, com escore de CAC>0 como variável dependente.

<b>Variáveis</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>p-valor</b>
Idade	1,12 ( 1,11 – 1,14)	<0,001
Sexo Masculino	3,27 ( 2,68 – 3,98)	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	1,03 ( 1,02 – 1,04)	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,03 ( 1,01 – 1,05)	<0,001
Valor energético total (kcal/dia)	1,01 ( 1 -1,01)	0,12
Consumo de gordura saturada (g/dia)	0,99 ( 0,97 – 0,99)	0,90
Consumo de carboidrato (g/dia)	1 ( 0,99 – 1)	0,68
Consumo de proteína (g/dia)	1,02 ( 1 – 1,02)	0,07
Consumo de lipídeos (g/dia)	1 ( 0,98 – 1)	0,38
Consumo de fibras solúveis (g/dia)	1 ( 0,98 – 1,03)	0,48
Consumo de fibras insolúveis (g/dia)	1 ( 1 – 1,01)	0,06
Percentil do consumo diário de fitosterol		
>p75 (referência)		
>p50 - ≤p75	0,88 ( 0,66 – 1,16)	0,37
>p25 - ≤p50	0,98 ( 0,75 – 1,27)	0,87
≤p25	0,92 ( 0,71 – 1,20)	0,57
Colesterol Total (mg/dL)	1,01 ( 1 – 1,01)	<0,001
LDL-c (mg/dL)	1,01 ( 1 – 1,01)	<0,001
HDL-c (mg/dL)	0,98 ( 0,98 – 0,99)	<0,001
Triglicérides (mg/dL)	1,01 ( 1 – 1,01)	<0,001
Hemoglobina glicada (%)	1,39 ( 1,24 – 1,56)	<0,001
Proteína C reativa (mg/L)	1 ( 0,97 – 1,02)	0,09
IMT (mm)	316,61( 141,09 – 710,50)	<0,001
VOP (m/s)	1,50 ( 1,41 – 1,60)	<0,001
Renda média familiar (R\$)	1,01 ( 1 – 1,01)	<0,001
Etnia		
Branca (referência)		
Miscigenado	0,81 ( 0,63 – 1,03)	0,92

Negro	0,64 ( 0,46 – 0,90)	0,01
Asiático	1,02 ( 0,63 – 1,63)	0,92
Indígena	2,27 ( 1,01 – 5,09)	0,04
Escolaridade		
Ensino Superior (referência)		
Fundamental incompleto	1,78( 1,22 – 2,59)	0,02
Fundamental completo	1,42 (0,98 – 2,05)	0,05
Ensino médio	0,73 ( 0,59 – 0,90)	0,004
Tabagismo		
Nunca (referência)		
Ex	1,65 ( 1,32 – 2,05)	<0,001
Atual	2,28 (1,78 – 2,92)	<0,001
Uso de álcool		
Nunca (referência)		
Ex	1,80 ( 1,19 – 2,72)	0,005
Atual	2,16(1,50 – 3,11)	<0,001
Hipertensão arterial sistêmica		
Não (referência)		
Sim	2,24 ( 1,70 – 2,97)	<0,001
Diabetes Mellitus		
Não (referência)		
Sim	2,52 ( 1,95 – 3,27)	<0,001

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; PAD. Pressão arterial diastólica; Circ da cintura, circunferência da cintura; IMC, índice de massa corporal; V energético total, valor energético total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; Hb1Ac, hemoglobina glicada; PCR, proteína C reativa; VOP, velocidade de onda de pulso; IMT, espessura média intimal; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus.

#### 6.4.2 VOP $\geq$ p75

Com a realização da regressão logística univariada, nota-se que idade, sexo masculino, circunferência da cintura, IMC, valor energético total diário, consumo de fibras insolúveis, consumo de carboidratos colesterol total, LDL-c, triglicérides, hemoglobina glicada, CAC e IMT, pressão arterial sistólica e diastólica medidas na VOP, associam-se significativamente com a presença de VOP $\geq$ p75. Da mesma forma associam-se significativamente a etnia miscigenada em comparação com a etnia branca, o ensino fundamental incompleto e completo em relação ao nível de escolaridade superior, tabagismo pregresso, presença de DM e HAS. O HDL-c aparece como um fator de menor probabilidade de associação com o VOP $\geq$ p75.

No que diz respeito ao consumo de fitosterol verifica-se que o consumo de menores percentis de fitosterol aparece como fator de menor probabilidade de associação com o VOP $\geq$ p75 em comparação ao percentil de consumo máximo.

**Tabela 11.** Análise de regressão logística univariada, com medida da VOP  $\geq$ p75 como variável dependente.

Variáveis	OR (95% IC)	p-valor
Idade (anos)	1,09 ( 1,08 – 1,10)	<0,001
Sexo Masculino	3,17 ( 2,63 – 3,82)	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	1,04 ( 1,03 – 1,05)	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,05 ( 1,03 – 1,07)	<0,001
PAS medida na VOP (mmHg)	1,07 ( 1,06 – 1,08)	<0,001
PAD medida na VOP (mmHg)	1,09 ( 1,08 – 1,10)	<0,001
Valor energético total (kcal/dia)	1,000 ( 1,000 – 1,000)	0,015
Consumo de gordura saturada (g/dia)	0,99 ( 0,98 – 1)	0,44
Consumo de carboidrato (g/dia)	1,001 ( 1,000 – 1,002)	0,004

Consumo de proteína (g/dia)	1 ( 0,99 – 1)	0,49
Consumo de lipídeos (g/dia)	1 ( 0,99 – 1)	0,40
Consumo de fibras solúveis (g/dia)	1,01 ( 0,99 – 1,04)	0,19
Consumo de fibras insolúveis (g/dia)	1,01 ( 1 – 1,01)	0,01
Percentil do consumo diário de		
fitosterol (mg/dia)		
>p75 (referência)		
>p50 - ≤p75	0,73 ( 0,56 – 0,95)	0,02
>p25 - ≤p50	0,69 ( 0,54 – 0,88)	0,004
≤p25	0,69 ( 0,54 – 0,88)	0,003
Colesterol Total (mg/dL)	1,006 ( 1,004 – 1,008)	<0,001
LDL-c (mg/dL)	1,005 (1,003 – 1,008)	<0,001
HDL-c (mg/dL)	0,99 ( 0,98 – 0,99)	0,002
Triglicérides (mg/dL)	1,003 ( 1,002 – 1,004)	<0,001
Hb1Ac (%)	1,47 ( 1,31 – 1,65)	<0,001
Proteína C reativa (mg/L)	1 ( 0,98 – 1,02)	0,49
IMT (mm)	349,29 ( 157, 84 – 772,99)	<0,001
CAC (UA)	1,005 (1,003 – 1,006)	<0,001
Renda média familiar (R\$)	1,001 ( 1,00 – 1,001)	0,83
Etnia		
Branca (referência)		
Miscigenado	1,38 ( 1,11 – 1,72)	0,004
Negro	0,94 ( 0,94 – 1,64)	0,12
Asiático	0,71 ( 0,71 – 1,79)	0,58
Indígena	0,69 ( 0,68 – 3,74)	0,27
Escolaridade		
Ensino Superior (referência)		
Fundamental incompleto	3,81 ( 2,67 – 5,45)	<0,001
Fundamental completo	2,05 ( 1,45 – 2,91)	<0,001
Ensino médio	1,65 ( 0,86 – 1,28)	0,60
Tabagismo		
Nunca (referência)		
Ex	1,36 ( 1,11 – 1,67)	0,003

Atual	1,12 ( 0,87 – 1,44)	0,37
<hr/>		
Uso de álcool		
Nunca (referência)		
Ex	1,36 ( 0,97 – 1,90)	0,07
Atual	1,03 ( 0,77 – 1,39)	0,79
<hr/>		
Hipertensão arterial sistêmica		
Não (referência)		
Sim	7,75 ( 5,84 – 10,27)	<0,001
<hr/>		
Diabetes Mellitus		
Não (referência)		
Sim	2,94 ( 2,29 – 3,78)	<0,001

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica; Circ da cintura, circunferência da cintura; IMC, índice de massa corporal; V energético total, valor energético total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; Hb1Ac, hemoglobina glicada; PCR, proteína C reativa; VOP, velocidade de onda de pulso; IMT, espessura média intimal; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus.

#### 6.4.3 IMT $\geq$ P75

Com a realização da regressão logística univariada (tabela 12), nota-se que idade, sexo masculino, circunferência da cintura, IMC, colesterol total, LDL-c, triglicérides, hemoglobina glicada, proteína C reativa, CAC e VOP, associam-se significativamente com a presença de IMT $\geq$ p75. Da mesma forma associam-se significativamente: Renda, menores níveis de escolaridade comparados com o nível superior, tabagismo e uso de álcool atual e pregresso, presença e DM e HAS. O HDL-c e o consumo de gordura saturada aparecem como fatores de menor probabilidade de associação com o IMT $\geq$ p75.

No que diz respeito ao consumo de fitosterol, verifica-se que não há relação do maior ou menor consumo de fitosterol com IMT $\geq$ p75.

**Tabela 12.** Análise de regressão logística univariada, com medida do  $IMT \geq p75$  como variável dependente.

<b>Variáveis</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>p-valor</b>
Idade (anos)	1,14 ( 1,13 – 1,16)	<0,001
Sexo Masculino	1,89 ( 1,57 – 2,28)	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	1,04 ( 1,03 – 1,05)	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,08 ( 1,06 – 1,10)	< 0,001
Valor energético total (kcal/dia)	1,001 ( 1 – 1,001)	0,082
Consumo de gordura saturada (g/dia)	0,98 ( 0,97 – 0,99)	0,007
Consumo de carboidrato (g/dia)	1 ( 0,99 – 1)	0,94
Consumo de proteína (g/dia)	1 ( 0,99 – 1)	0,87
Consumo de lipídeos (g/dia)	0,99 ( 0,99 – 1)	0,12
Consumo de fibras solúveis (g/dia)	1,02 ( 0,99 – 1,04)	0,10
Consumo de fibras insolúveis (g/dia)	1 ( 0,99 – 1,01)	0,16
Percentil do consumo diário de fitosterol (mg/dia)		
>p75 (referência)		
>p50 - ≤p75	0,83 ( 0,63 – 1,09)	0,19
>p25 - ≤p50	1 ( 0,78 – 1,29)	0,96
≤p25	0,85 ( 0,66 – 1,10)	0,22
Colesterol Total (mg/dL)	1,01 ( 1 – 1,01)	<0,001
LDL-c (mg/dL)	1,01 ( 1 – 1,01)	<0,001
HDL-c (mg/dL)	0,99 ( 0,98 – 0,99)	0,01
Triglicérides (mg/dL)	1,002 ( 1 – 1,002)	<0,001
Hb1Ac (%)	1,30 ( 1,16 – 1,45)	<0,001
Proteína C reativa (mg/L)	1,02 ( 1 – 1,05)	0,01
CAC (UA)	1,001 ( 1 – 1,002)	<0,001
VOP (m/s)	1,53 ( 1,44 – 1,63)	<0,001
Renda média familiar (R\$)	1,001 ( 1 – 1,001)	<0,001
Etnia		
Branca (referência)		
Miscigenado	0,75 ( 0,31 – 1,81)	0,52

Negro	0,70 ( 0,28 – 1,71)	0,43
Asiático	0,85 ( 0,34 – 2,11)	0,72
Indígena	0,88 ( 0,33 – 2,34)	0,79
<hr/>		
Escolaridade		
Ensino Superior (referência)		
Fundamental incompleto	1,98 ( 1,37 – 2,86)	<0,001
Fundamental completo	1,66 ( 1,16 – 2,37)	0,005
Ensino médio	0,82 ( 0,67 – 1,01)	0,06
<hr/>		
Tabagismo		
Nunca (referência)		
EX	2,07 ( 1,68 – 2,56)	<0,001
Atual	1,93 ( 1,50 – 2,49)	<0,001
<hr/>		
Uso de álcool		
Nunca (referência)		
Ex	1,48 ( 1,02 – 1,13)	0,03
Atual	1,38 ( 1 – 1,90)	0,04
<hr/>		
Hipertensão arterial sistêmica		
Não (referência)		
Sim	2,97 ( 2,26 – 3,90)	<0,001
<hr/>		
Diabetes Mellitus		
Não (referência)		
Sim	2,26 (1,74 – 2,94)	<0,001

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica; Circ da cintura, circunferência da cintura; IMC, índice de massa corporal; V energético total, valor energético total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade;; Hb1Ac, hemoglobina glicada; PCR, proteína C reativa; VOP, velocidade de onda de pulso; IMT, espessura média intimal; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus.



## 6.5 Modelo de regressão logística multivariada

### 6.5.1 CAC>0

Na análise pelo modelo multivariado, o qual foi realizado utilizando-se como ajustes, idade, sexo, circunferência da cintura, IMC, presença de HAS e diabetes, consumo de fibras insolúveis, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicérides, hemoglobina glicada, VOP, IMT, renda, escolaridade, tabagismo uso de álcool e percentis de consumo de fitosterol. Constata-se pela tabela 13 que a presença da calcificação coronariana está associada significativamente com Idade, sexo masculino, VOP e tabagismo atual. O HDL-c e a raça negra aparecem como fatores de menor probabilidade de associação com o CAC>0.

**Tabela 13.** Análise de regressão logística multivariada com CAC >0 como variável dependente.

Variáveis	OR (95% IC)	p-valor
Idade (anos)	1,11 ( 1,09 – 1,13)	<0,001
Homens	2,96 ( 2,21 – 3,98)	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	1 ( 0,98 – 1,03)	0,40
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,99 ( 0,94 – 1,05)	0,94
Colesterol Total (mg/dL)	1,01 ( 0,99 – 1,03)	0,07
LDL-c (mg/dL)	0,98 ( 0,96 – 1)	0,22
HDL-c (mg/dL)	0,97 ( 0,95 – 1)	0,04
Triglicérides (mg/dL)	0,99 ( 0,99 – 1)	0,22
Hb1Ac (%)	1,14 ( 0,97 – 1,34)	0,10
VOP (m/s)	1,12 ( 1,03 – 1,21)	0,005
IMT (mm)	2,67 ( 0,94 – 7,58)	0,65
Renda média familiar (R\$)	1,000 ( 1,000 – 1,000)	0,74
Etnia		

Branca (Referência)		
Miscigenada	0,96 ( 0,70 – 1,30)	0,79
Negro	0,67 ( 0,45 – 1)	0,05
Asiático	0,99 ( 0,55 – 1,78)	0,98
Indígena	1,40 ( 0,54 – 3,61)	0,48
Escolaridade		
Superior (referência)		
Fundamental incompleto	0,66 ( 0,41 – 1,07)	0,95
Fundamental completo	0,85 ( 0,54 – 1,35)	0,51
Ensino médio	0,96 ( 0,73 – 1,25)	0,75
Tabagismo		
Nunca (referência)		
Ex	1,05 ( 0,81 – 1,37)	0,49
Atual	2,05 ( 1,52 – 2,78)	<0,001
Uso de álcool		
Nunca (referência)		
Ex	1,18 ( 0,72 – 1,91)	0,49
Atual	1,50 ( 0,97 – 2,31)	0,65
Hipertensão arterial sistêmica		
Não (referência)		
Sim	1,05 ( 0,73 – 1,51)	0,77
Diabetes Mellitus		
Não (referência)		
Sim	1,16 ( 0,80 – 1,68)	0,41

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica; Circ da cintura, circunferência da cintura; IMC, índice de massa corporal; V energético total, valor energético total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; Hb1Ac, hemoglobina glicada; VOP, velocidade de onda de pulso; IMT, espessura média intimal; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus.

Nota: Os valores são mostrados em odds ratio e intervalos de confiança de 95%

### 6.5.2 VOP $\geq$ p75

Na análise pelo modelo multivariado, o qual foi realizado utilizando-se como ajustes, idade, sexo, circunferência da cintura, IMC, valor energético total, percentis do consumo de fitosterol, consumo de carboidrato e fibras insolúveis, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicérides, hemoglobina glicada, CAC, IMT, pressão arterial sistólica e diastólica na medida do VOP, etnia, escolaridade e tabagismo. Constata-se pela tabela 14 que a presença de VOP  $\geq$ p75 está associada significativamente com Idade, sexo masculino, pressão sistólica e diastólica medidas antes da VOP, hemoglobina glicada, CAC, IMT e presença de HAS.

Não houve associação significativa com os percentis de consumo de fitosterol e o VOP  $\geq$ p75.

**Tabela 14.** Análise de regressão logística multivariada com VOP $\geq$ p75 como variável dependente.

Variáveis	OR (95% IC)	p-valor
Idade (anos)	1,07 (1,06 – 1,09)	<0,001
Homens	1,86 ( 1,39 – 2,49)	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	1,01 ( 0,99 – 1,04)	0,11
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,96 ( 0,91 – 1,01)	0,20
PAS medida da VOP (mmHg)	1,03 ( 1,02 – 1,04)	<0,001
PAD medida da VOP (mmHg)	1,03 ( 1,02 – 1,05)	<0,001
Colesterol Total (mg/dL)	1 (0,98 – 1,02)	0,47
LDL-c (mg/dL)	0,99 ( 0,97 – 1,01)	0,44
HDL-c (mg/dL)	0,99 ( 0,97 – 1,01)	0,81
Triglicérides (mg/dL)	0,99 ( 0,99 – 1)	0,55
Hb1Ac (%)	1,20 ( 1,03 – 1,41)	0,01
CAC (UA)	1 (1 – 1,001)	0,007

IMT (mm)	4,42 ( 1,50 – 13)	0,007
Valor energético total (kcal/dia)	1,001 ( 1 – 1,001)	0,41
Carboidratos (g)	1 ( 0,99 – 1)	0,16
Fibras insolúveis (g)	0,98 ( 0,97 – 1)	0,25
Etnia		
Branca (Referência)		
Miscigenada	1,25 ( 0,94 – 1,67)	0,12
Negro	0,97 ( 0,67 – 1,40)	0,89
Asiático	1,18 ( 0,67 – 2,08)	0,55
Indígena	1,21 ( 0,45 – 3,19)	0,69
Escolaridade		
Superior (referência)		
Fundamental incompleto	1,04 ( 0,64 – 1,69)	0,86
Fundamental completo	0,82 ( 0,52 – 1,30)	0,41
Ensino médio	0,95 ( 0,73 – 1,25)	0,76
Tabagismo		
Nunca (referência)		
Ex	0,92 ( 0,71 – 1,19)	0,55
Atual	0,83 ( 0,60 – 1,15)	0,28
Percentil de consumo de fitosterol		
> p75 (referência)		
>p50 - ≤ p75	0,87 ( 0,61 – 1,24)	0,45
> p25 - ≤ p50	0,85 ( 0,58 – 1,26)	0,44
≤ p25	0,92 ( 0,59 – 1,43)	0,72
Hipertensão arterial sistêmica		
Não (referência)		
Sim	1,62 ( 1,11 – 2,37)	0,01
Diabetes Mellitus		
Não (referência)		
Sim	1,27 ( 0,89 – 1,82)	0,18

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica; Circ da cintura, circunferência da cintura; IMC, índice de massa corporal; V energético total, valor energético total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; Hb1Ac, hemoglobina glicada; VOP, velocidade de onda de pulso;

IMT, espessura média intimal; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus. Nota: Os valores são mostrados em odds ratio e intervalos de confiança de 95%

### 6.5.3 IMT $\geq$ p75

Na análise pelo modelo multivariado, o qual foi realizado utilizando-se como ajustes, idade, sexo, circunferência da cintura, IMC, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicérides, hemoglobina glicada, proteína C reativa, VOP, CAC, renda, escolaridade, tabagismo e uso de álcool, constata-se pela tabela 15 que a presença de IMT  $\geq$ p75 está associada significativamente com Idade, sexo masculino, CAC, VOP, tabagismo atual e pregresso e HAS, conforme demonstrado na tabela 15.

**Tabela 15.** Análise de regressão logística multivariada com IMT $\geq$ p75 como variável dependente.

Variáveis	OR (95% IC)	p-valor
Idade (anos)	1,13 (1,11 – 1,15)	<0,001
Homens	1,50 ( 1,13 – 2)	0,005
Circunferência da cintura (cm)	0,99 ( 0,97 – 1,02)	0,95
Colesterol Total (mg/dL)	1 (0,99 – 1,02)	0,33
LDL-c (mg/dL)	0,99 ( 0,97 – 1,01)	0,76
HDL-c (mg/dL)	0,98 ( 0,96 – 1)	0,11
Triglicérides (mg/dL)	0,99 ( 0,99 – 1)	0,68
Hb1Ac (%)	0,97 ( 0,83 – 1,14)	0,78
Proteína C reativa (mg/L)	1,01 ( 0,98 – 1,03)	0,29
Renda média familiar (R\$)	0,99 ( 0,99 – 1)	0,72
VOP (m/s)	1,14 (1,05– 1,23)	0,001
CAC (UA)	1,002 ( 1 – 1,002)	0,03

Etnia		
Branca (Referência)		
Miscigenada	1,06 ( 0,78 – 1,43)	0,70
Negro	1,22 ( 0,85 – 1,74)	0,27
Asiático	1,18 ( 0,66 – 2,10)	0,56
Indígena	0,67 ( 0,23 – 1,93)	0,46
Escolaridade		
Superior (referência)		
Fundamental incompleto	0,79 ( 0,46 – 1,36)	0,40
Fundamental completo	1 ( 0,60 – 1,66)	0,98
Ensino médio	1,14 ( 0,82 – 1,57)	0,41
Tabagismo		
Nunca (referência)		
Ex	1,49 ( 1,15 – 1,93)	0,002
Atual	1,88 ( 1,38 – 2,56)	<0,001
Uso de álcool		
Nunca (referência)		
Ex	1,05 ( 0,68 – 1,63)	0,80
Atual	1,02 ( 0,69 – 1,51)	0,91
Hipertensão arterial sistêmica		
Não (referência)		
Sim	1,62 ( 1,13 – 2,31)	0,008
Diabetes Mellitus		
Não (referência)		
Sim	1,06 ( 0,73 – 1,53)	0,73

Abreviações: Circ da cintura, circunferência da cintura; LDL-c. colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; Hb1Ac, hemoglobina glicada; PCR, proteína C reativa; VOP, velocidade de onda de pulso; CAC, Escore de cálcio coronariano; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus.

Nota: Os valores são mostrados em odds ratio e intervalos de confiança de 95%.

## 6.6 Modelo de regressão linear simples

### 6.6.1 VOP

Com a realização da regressão linear simples (tabela 16), nota-se que idade e sexo PAS e PAD medida antes da VOP, IMC, circunferência da cintura, valor energético total, colesterol total, LDL-c, triglicérides, hemoglobina glicada, proteína C reativa, CAC e VOP associam-se significativamente como preditores para a VOP. Assim como as seguintes variáveis nutricionais consumo diário de fitosterol, consumo diário de carboidrato, consumo diário de álcool, consumo de fibras solúveis e insolúveis. No entanto o HDL-c apresenta relação inversa significativa o sobre o VOP.

**Tabela 16.** Análise de regressão linear simples, com VOP como variável dependente

<b>Variáveis</b>	<b>Beta</b>	<b>95%IC</b>	<b>P valor</b>
Idade	0,36	0,06 – 0,08	< 0,001
PAS medida na VOP (mmHg)	0,53	0,05 – 0,05	< 0,001
PAD medida na VOP (mmHg)	0,44	0,06 – 0,07	< 0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,11	0,02 – 0,05	< 0,001
Circunferência da cintura (cm)	0,25	0,03 – 0,04	< 0,001
Valor energético total (kcal/dia)	0,07	0,00 – 0,00	< 0,001
Consumo de fitosterol (mg/dia)	0,08	0,00 – 0,001	< 0,001
Carboidrato (g/dia)	0,07	0,001 – 0,002	< 0,001
Gordura saturada (g/dia)	- 0,004	- 0,006 – 0,005	0,84
Proteína (g/dia)	0,03	0,00 – 0,003	0,12
Lípídeo (g/dia)	0,03	0,00 – 0,004	0,09
Álcool (ml/dia)	0,09	0,012 – 0,027	< 0,001
Fibras solúveis (g/dia)	0,04	0,003 – 0,003	0,02
Fibras insolúveis (g/dia)	0,06	0,004 – 0,016	< 0,001

Colesterol total (mg/dL)	0,13	0,004 – 0,007	< 0,001
LDL (mg/dL)	0,09	0,003 – 0,006	< 0,001
HDL (mg/dL)	- 0,08	- 0,014 - -0,005	< 0,001
Triglicérides (mg/dL)	0,18	0,003 – 0,004	< 0,001
Hb1Ac (%)	0,17	0,27 – 0,42	< 0,001
Proteína C Reativa (mg/L)	0,04	0,001 – 0,03	0,04
CAC (UA)	0,20	0,002 – 0,004	< 0,001
IMT (mm)	0,36	4,44 – 5,42	< 0,001
Renda média familiar (R\$)	0,005	0,00 – 0,00	0,79

Abreviações: PAS na medida, pressão arterial sistólica na medida do VOP; PAD na medida, pressão arterial diastólica na medida; IMC, índice de massa corporal; V energético total, valor energético total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade;; Hb1Ac, hemoglobina glicada; PCR, proteína C reativa; VOP, velocidade de onda de pulso; IMT, espessura média intimal.

### 6.6.2 IMT

Com a realização da regressão linear simples (tabela 17), nota-se que idade e sexo PAS e PAD, IMC, circunferência da cintura, valor energético total, colesterol total, LDL-c, triglicérides, hemoglobina glicada, proteína C reativa, CAC, VOP, renda e consumo de álcool associam-se significativamente como previsores para o IMT. No entanto o HDL-c apresenta relação inversa significativa o sobre o IMT.

Não houve relação significativa entre o consumo de fitosterol e o valor de IMT.



**Tabela 17.** Análise de regressão linear simples, com IMT como variável dependente

<b>Variáveis</b>	<b>Beta</b>	<b>95%IC</b>	<b>P valor</b>
Idade (anos)	0,50	0,007 – 0,008	< 0,001
PAS (mmHg)	0,32	- 0,04 - -0,02	< 0,001
PAD (mmHg)	0,21	0,002 – 0,003	< 0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,20	0,004 – 0,006	< 0,001
Circunferência da cintura (cm)	0,28	0,002 – 0,003	< 0,001
Valor energético total (kcal)	- 0,01	0,00 – 0,02	0,44
Consumo de fitosterol (mg/dia)	-0,004	0,0002 – 0,0002	0,85
Carboidrato (g/dia)	- 0,02	0,00 – 0,02	0,29
Gordura saturada (g/dia)	- 0,05	-0,001 – 0,00	0,003
Proteína (g/dia)	0,007	0,00 – 0,00	0,73
Lipídeo (g/dia)	- 0,03	0,00 – 0,00	0,09
Álcool (ml/dia)	0,09	0,001 – 0,002	< 0,001
Fibras solúveis (g/dia)	0,02	0,00 – 0,002	0,21
Fibras insolúveis (g/dia)	0,003	0,00 – 0,00	0,88
Colesterol total (mg/dL)	0,21	0,001 – 0,001	< 0,001
LDL-c (mg/dL)	0,20	0,001 – 0,001	< 0,001
HDL-c (mg/dL)	- 0,05	- 0,001 – 0,00	0,01
Triglicérides (mg/dL)	0,16	0,00 – 0,00	< 0,001
Hb1Ac (%)	0,14	0,01 – 0,02	< 0,001
Proteína C Reativa (mg/L)	0,06	0,001 – 0,003	0,002
CAC (UA)	0,22	0,00 – 0,00	< 0,001
VOP (m/s)	0,36	0,02 – 0,03	< 0,001
Renda média familiar (R\$)	0,09	0,00 – 0,00	< 0,001

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica; Circ da cintura, circunferência da cintura; IMC, índice de massa corporal; V energético total, valor energético total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; Hb1Ac, hemoglobina glicada;; VOP, velocidade de onda de pulso; CAC, escore de cálcio coronariano.

### 6.6.3 CAC

Não realizamos regressão linear simples, com CAC como variável dependente pelo elevado número de valores de CAC=0.

## 6.7 Modelo De Regressão Linear Múltipla

### 6.7.1 VOP

Com a realização da regressão linear múltipla (tabela 18), foram utilizados como ajustes, idade, PAS e PAD na medida, circunferência da cintura, IMC, valor energético total, consumo de fitosterol, carboidratos, álcool, fibras solúveis, fibras insolúveis, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicérides, hemoglobina glicada, proteína c reativa, CAC e IMT. Apresentaram relações como previsores estatisticamente significativas, idade, PAS E PAD na medida, circunferência da cintura, IMC, hemoglobina glicada, CAC e IMT.

**Tabela 18.** Análise de regressão linear múltipla, com VOP como variável dependente

<b>Variáveis</b>	<b>Beta</b>	<b>95% IC</b>	<b>p-valor</b>
Idade (anos)	0,24	0,04 – 0,05	<0,001
PAS medida na VOP	0,32	0,02 – 0,03	<0,001
PAD medida na VOP	0,14	0,01 – 0,03	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	0,15	0,01 – 0,03	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	- 0,14	- 0,07 - -0,03	<0,001
Valor energético total (kcal/dia)	0,001	0,00 – 0,00	0,98
Fitosterol (mg/dia)	0,03	0,00 – 0,001	0,31
Carboidratos (g/dia)	0,01	-0,001 – 0,001	0,71
Álcool (ml/dia)	0,001	-0,006 – 0,007	0,95
Fibras solúveis (g/dia)	0,03	-0,01 – 0,04	0,31

Fibras insolúveis (g/dia)	- 0,04	-0,02 – 0,006	0,30
Colesterol Total (mg/dL)	- 0,05	-0,01 – 0,007	0,63
LDL-c (mg/dL)	0,01	-0,009 – 0,01	0,87
HDL-c (mg/dL)	0,001	-0,01 – 0,01	0,97
Triglicérides (mg/dL)	0,04	-0,001 – 0,002	0,30
Hb1Ac (%)	0,07	0,08 – 0,21	<0,001
Proteína C Reativa (mg/L)	0,006	-0,10 – 0,01	0,69
CAC (UA)	0,08	0,001 – 0,002	<0,001
IMT (mm)	0,06	0,31 -1,33	0,001

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica na medida do VOP; PAD, Pressão arterial diastólica na medida; IMC, índice de massa corporal; V energético total, valor energético total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; Hb1Ac, hemoglobina glicada; CAC, escore de cálcio coronariano; IMT, espessura média intimal.

### 6.7.2 IMT

Com a realização da regressão linear múltipla (tabela 19), foram utilizados como ajustes, idade, PAS e PAD média, circunferência da cintura, IMC, Consumo de gordura saturada, álcool, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicérides, hemoglobina glicada, proteína C reativa, CAC, VOP e renda. Apresentaram relações estatisticamente significativas como previsores para IMT: A idade, PAS e PAD média, IMC, consumo de gordura saturada, consumo de álcool, hemoglobina glicada, CAC e VOP.

**Tabela 19.** Análise de regressão linear múltipla, com IMT como variável dependente

Variáveis	Beta	95% IC	p-valor
Idade (anos)	0,38	0,005 – 0,006	<0,001
PAS (mmHg)	0,23	0,001 – 0,002	<0,001
PAD (mmHg)	- 0,13	-0,002 - -0,001	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	0,03	0,00 – 0,001	0,26
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,10	0,001 – 0,004	0,001
Gordura saturada (g/dia)	-0,03	-0,001 – 0,00	0,04
Álcool (ml/dia)	0,03	0,00 – 0,001	0,03
Colesterol total (mg/dL)	-0,005	-0,001 – 0,001	0,97
LDL-c (mg/dL)	0,08	0,00 – 0,001	0,46
HDL-c (mg/dL)	-0,04	-0,001 – 0,00	0,37
Triglicérides (mg/dL)	0,04	0,00 – 0,00	0,42
Hb1Ac (%)	0,03	0,001 – 0,01	0,02
Proteína C reativa (mg/L)	0,01	0,00 – 0,002	0,24
CAC (UA)	0,08	0,00 - 0,00	<0,001
VOP (m/s)	0,08	0,003 – 0,009	<0,001
Renda média familiar (R\$)	-0,005	0,00 – 0,00	0,78

Abreviações: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica; Circ da cintura, circunferência da cintura; IMC, índice de massa corporal; V energético total, valor energético total; LDL, Lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; Hb1Ac, hemoglobina glicada;; VOP, velocidade de onda de pulso; IMT, espessura média intimal.

### 6.7.3 CAC

Não realizamos regressão linear múltipla, com CAC como variável dependente pelo elevado número de valores de CAC=0.

## 7. DISCUSSÃO

Este trabalho avalia a associação do consumo de fitosterol dietético com os marcadores de aterosclerose subclínica (CAC, VOP, IMT) de 2560 participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil, originários do Centro de Investigação de São Paulo – CI-SP. Encontra-se na amostra total uma população caracterizada por: Média de idade de 50,4 anos, 58,4% de mulheres, 61,3% de raça branca, etilistas, com IMC de 26,71 kg/m<sup>2</sup>, com média de consumo diário de fitosterol de 223,61 mg/dia, dislipidêmicos, PCR média de 2,8 mg/L, VOP de 9,13 m/s, CAC de 34,19 UA e IMT 0,58 mm.

Ao analisar o perfil dietético e laboratorial da população do estudo, observamos um padrão maior de consumo de fibras solúveis 8,55(±3,86) e insolúveis 34,49(±9,31), uma menor concentração de colesterol total 210,73(±39,86) e LDL-C 129,9(±33,97).

A relação do maior perfil de consumo de fitosterol e de maiores médias de fibras, é associada diretamente a composição dos alimentos ingeridos, as fibras são definidas pela Associação Americana de Químicos Cereais como partes comestíveis de plantas ou carboidratos análogos que resistem a digestão e a absorção no intestino delgado, com fermentação completa ou parcial no intestino grosso <sup>40</sup>.

Metanálises evidenciaram propriedades hipolipemiantes da maioria das fibras solúveis <sup>41,42,43,44,45</sup> destacam-se estudos randomizados que demonstram que o consumo de alimentos ricos em fibras solúveis diminui a concentração de colesterol, especialmente o LDL-c entre pacientes dislipidêmicos <sup>46</sup>.

A relação do consumo de fitosterol com a diminuição da concentração de colesterol é bem estabelecida através de estudos com o uso de suplementação porem um estudo-controle comparou o metabolismo de colesterol em duas dietas livres de suplementação, uma contendo um consumo de fitosterol de 126mg/dia e outra 449mg/dia, com consumos idênticos de macronutrientes, minerais e fibras, a dieta contendo a maior média de consumo resultou em uma redução de 54,2% na absorção de colesterol, aumento de 79% da excreção fecal

de colesterol, resultados semelhantes à um estudo o qual foi utilizada suplementação em sua metodologia <sup>47</sup>.

Alguns estudos que avaliaram as possíveis associações sobre a concentração sérica de fitosterol e o aumento do risco para doenças cardiovasculares apresentam resultados conflitantes <sup>48</sup>. O diferencial deste estudo foi contar com amostra significativa sem DCV prévia, com perfil dietético mensurado através de QFA, assim como a quantificação do consumo através de software desenvolvido pela Universidade Federal de São Paulo, bem como conta com a presença de exames laboratoriais e dos exames de marcadores de aterosclerose subclínica.

Após categorizar a população do estudo em níveis de consumo de fitosterol em  $<P75$  e  $\geq P75$ , chegamos ao seguinte perfil para a população com consumo diário de fitosterol  $\geq P75$ : Média de idade de 48,06 anos, 61,6% de homens, 46,9% da raça branca, etilistas, IMC de 26,27 kg/m<sup>2</sup>, dislipidêmicos, PCR média de 2,8 mg/L, VOP de 9,27 m/s, CAC 23,01 UA e IMT 0,57mm.

Ao analisar a associação entre o consumo de fitosterol e os marcadores de aterosclerose subclínica, não se observa associações com o CAC e o IMT, porém ao analisar a associação do consumo de fitosterol e a  $VOP \geq p75$  por meio de regressão logística e linear simples verificamos que a mesma se torna significativamente mais frequente conforme se dá o aumento do consumo de fitosterol.

No entanto não há associação significativa entre o consumo de fitosterol e  $VOP \geq p75$  na análise de regressão múltipla após a adição dos seguintes ajustes: sexo, circunferência da cintura, IMC, PAS e PAD medidas na VOP, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicérides, hemoglobina glicada, CAC, IMT, consumo de carboidratos e fibras solúveis, nível de escolaridade presença de HAS e DM. Verifica-se que a  $VOP \geq p75$  está associada significativamente apenas com idade, sexo, PAS e PAD medidas na VOP, hemoglobina glicada, CAC, IMT e presença de hipertensão.

Entre os estudos que demonstraram a associação de altas concentrações séricas de fitosterol estão *The Framingham Offspring Study*, que conta com 569 participantes, com média de idade de 68,8 anos para mulheres e 67 anos para

homens. Em seus resultados foram evidenciados que marcadores de absorção de colesterol, campesterol, sitosterol e colestanol estão associados com um maior risco para doença cardiovascular aterosclerótica para os maiores tercís de concentração quando se comparado com o primeiro tercil, com esse fato foi sugerido que esse tipo de esterol tem potencial aterogênico <sup>48</sup>.

Neste estudo a observação de doença cardiovascular aterogênica prematura em pacientes que apresentam fitosterolemia estimulam a hipótese estipulada pelo mesmo <sup>48</sup>.

Um estudo envolvendo uma subamostra do *Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM Study)* contando com cerca de 477 participantes do sexo masculino, sendo destes 159 casos e 318 controles com idade média de 52 anos evidenciou que elevadas concentrações de sitosterol foram associadas ao aumento do risco em cerca de 3 vezes para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica em menos de 10 anos <sup>49</sup>.

Por outro lado, apresentando resultados que comprovam que não há associação do consumo de fitosteróis de fontes alimentares com um risco cardiovascular diminuído está o *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – The Netherlands (EPIC – NL)*, que conta com cerca de 35597 participantes, caracterizados por uma maioria feminina (75%) mantendo uma média de consumo de fitosterol de 295,8 mg/dia, com idade média de 49,3 anos.

No quintil de maior consumo de fitosterol, a população do *EPIC – NL* se assemelha com as características do estudo aqui proposto, os participantes são mais jovens, com menor nível de instrução educacional e fumam menos. No entanto, o consumo de carboidratos, proteínas, gordura saturada e fibras, foram menores na população com o maior nível de consumo de fitosterol, diferentemente do estudo aqui proposto onde todas as variáveis acima apresentaram uma elevação do consumo na população que consome fitosterol  $\geq P75$  <sup>50</sup>.

No entanto o EPIC-NL não utiliza métodos como CAC, IMT e VOP em sua análise e sim a medida do risco para doença cardiovascular associada com o consumo habitual de fitosteróis, impossibilitando assim o comparativo entre os dois estudos.

Willund et al (2004), utilizaram a população do *Dallas Heart Study* em uma análise comparativa para elucidar a questão da associação entre os níveis plasmáticos de fitosterol e aterosclerose em homens e camundongos. A população do estudo era caracterizada por uma média de idade de 43,4 anos e uma média de IMC de 31 kg/m<sup>2</sup>, onde os resultados sugeriram fortemente que fitosteróis não são mais aterogênicos que o colesterol ao menos em camundongos transgênicos <sup>51</sup>.

O estudo em questão sugeriu uma hipótese onde pacientes com fitosterolemia durante seu diagnóstico apresentaram altas concentrações de colesterol plasmático, o que poderia acarretar em doença coronária aterosclerótica precoce, assim como sugeriu o desenvolvimento de mais estudos sobre a história natural da aterosclerose em indivíduos com fitosterolemia para que assim se determinasse a associação da doença coronariana e os níveis de fitosteróis plasmáticos <sup>51</sup>. Isto porque na fitosterolemia, tanto o colesterol como os fitosteróis são mais absorvidos.

Os resultados apresentados por nosso estudo em relação à VOP apresentam semelhanças com o estudo apresentado por Ras et al. (2015) <sup>50</sup>, onde não há evidência de associação de melhora ou piora da função vascular mensurada por dilatação mediada pelo fluxo após a intervenção de suplementação com fitosteróis; no entanto houve o decréscimo da concentração de LDL-c nas populações de ambos os estudos que consumiram um nível de fitosterol maior.

Porém um ponto deve ser ressaltado: em sua maioria, os estudos citados acima, com exceção do *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – The Netherlands (EPIC – NL)* <sup>50</sup>, fizeram uso da suplementação diária de fitosteróis, assim como fazem referência a fitosterolemia como possível causa de doenças cardiovasculares ateroscleróticas de ocorrência precoce.

A fitosterolemia vem sendo apontada como fator de risco para doença cardiovascular aterosclerótica, sua importância foi enfatizada por estudos publicados pelo *The Frammingham Offspring Study*, *Prospective Cardiovascular Münster Study* entre outros <sup>48, 49</sup>.



De acordo com o estudo descrito por Ajagbe, Othman e Myrie (2015)<sup>53</sup>, o acúmulo de fitosterol e estanois séricos em indivíduos com fitosterolemia foi associado significativamente com a formação da placa de aterosclerose e mortalidade precoce<sup>53</sup>.

Recentemente publicado por Teupser et al. (2017),<sup>54</sup> um estudo propôs uma investigação sob as variantes genéticas comumente associadas com níveis séricos de fitosterol e subsequentemente testando se essas variáveis estão associadas com a doença cardiovascular aterosclerótica. O estudo foi conduzido em uma subamostra de 1495 participantes do KORA (*Cooperative Research in The Region of Augsburg*) e em mais duas amostras de 1157 e 1760 participantes respectivamente.

Polimorfismos de nucleotídeo simples foram replicados e testados para associação com doença cardiovascular prematura em uma metanálise de 11 amostras diferentes compreendendo 13764 casos de doença cardiovascular aterosclerótica e 13630 controles saudáveis. Ficou evidenciado que variações genéticas na ABCG8 e no locus ABO são significativamente associados com fitosterol sérico evidenciando associações concordantes e previamente desconhecidas com a doença cardiovascular aterosclerótica<sup>54</sup>.

Associação da raça negra como fator de menor probabilidade para CAC>0 já foi previamente descrita na literatura<sup>55</sup>. A mesma está associada com diferenciação óssea e de regulação de metabolismo mineral da raça negra; outros estudos também evidenciam que indivíduos negros saudáveis têm menor excreção de cálcio urinário, maior absorção enteral de cálcio e menor concentração de 25-hidroxivitamina D que pode ser explicada pela hiperpigmentação da pele, inibindo assim a síntese cutânea do colecalciferol<sup>55, 56, 57</sup>.

Finalmente, o modelo de estudo aqui apresentado permitiu a observação do padrão de consumo habitual de fitosterol e sua associação com CAC, IMT e VOP.

Apesar do possível elo evidenciado pela conflitante literatura entre o consumo de fitosterol suplementado, fitosterolemia e eventos cardiovasculares provocados por aterosclerose, há escassez na literatura de estudos que utilizem

o consumo habitual de fitosteróis sem uso de suplementações de fitosterol e sua associação com CAC, IMT e VOP.

Em um dos poucos estudos que abordam o tema está um estudo publicado por Wang et al. (2012),<sup>58</sup> que examinou a associação do consumo habitual de fitosterol e associação com o IMT em uma população composta por 3940 residentes da cidade chinesa de Guangzhou na China, sem eventos cardiovasculares prévios, DM ou que utilizaram qualquer medicação hipolipemiante, incluindo suplementação de fitosterol três meses antes do início do estudo.

Ao comparar os níveis séricos de colesterol total, LDL-c, colesterol não-HDL entre o menor quartil (<206 mg/d) e o maior quartil de consumo (447 mg/d), ficou evidenciado que a população com o maior quartil de consumo habitual de fitosterol apresentou uma redução de colesterol total, LDL-c e colesterol não-HDL de 5 %, 6,2% e 6,5% respectivamente, em mulheres com significância  $p < 0,005$  e de 6,4%, 7,1% e 6,7% respectivamente, em homens com significância  $p < 0,05$ . O IMT da carótida interna esquerda teve uma tendência de diminuição de (-7,6%) em homens e (-5,1%) em mulheres, quando associado com o maior quartil de consumo habitual de fitosterol, demais variáveis como HDL-c, triglicérides, e em outros locais de medição para o IMT (A. carótida comum e o segmento de bifurcação) não foram associados significativamente com o consumo habitual de fitosterol com  $p > 0.05$ <sup>58</sup>.

O estudo aqui apresentado se caracteriza como o maior estudo de base populacional nesta linha de pesquisa, onde em sua linha de base demonstrou que o consumo de fitosterol de fontes naturais se associa com menores concentrações de colesterol total e LDL-c sem a associação com os marcadores de aterosclerose subclínica. Conforme intensa revisão bibliográfica, outros estudos de base populacional como o *EPIC-NL*<sup>50</sup> não avaliaram marcadores de aterosclerose subclínica e sua associação com desfechos substitutos.

Sendo assim o pioneirismo apresentado por este estudo não somente abre novos paradigmas para a avaliação da associação do consumo habitual de fitosteróis com os marcadores de aterosclerose subclínica como CAC, IMT e VOP mas também para a avaliação da associação do consumo de fitosteróis de

fontes naturais e sua associação com desfechos brutos, considerando a diferença regional quanto ao padrão nutricional e seus diferentes momentos devido a continuidade do Estudo longitudinal de saúde do adulto – ELSA Brasil.

Em resumo, nossos dados demonstram que:

1. A média de consumo de fitosterol na população do estudo foi de 256,08 mg/dia, entre os homens encontramos o maior padrão de consumo de fitosterol 323,49 contra 208,13 mg/dia das mulheres.
2. A maior frequência de consumo de fitosterol  $\geq p75$  foi encontrada em indivíduos do sexo masculino, com menor renda média, pertencente a raça branca, com nível de escolaridade média.
3. A maior frequência de consumo de fitosterol  $< p75$  foi encontrada em indivíduos do sexo feminino, com maior renda média, pertencente a raça branca, com nível de escolaridade superior.
4. No grupo de maior consumo de fitosteróis, foram encontradas maiores médias de consumo de fibras, componente este associado a propriedades anti-inflamatórias e hipolipemiantes.
5. No grupo de maior consumo de fitosteróis, foram encontrados menores níveis de colesterol total e LDL-c, resultados estes já classicamente relacionados com a suplementação de fitosteróis.
6. A associação entre o consumo de fitosterol advindo de dieta e os marcadores de aterosclerose subclínica somente foi encontrada no VOP perante análises logísticas e lineares univariadas.
7. Conforme análise de associação entre as faixas de percentis de CAC, VOP e IMT versus a faixa de percentis de consumo habitual, ficou evidenciado uma associação positiva entre o aumento do consumo habitual de fitosteróis e o aumento do percentil de VOP.

8. Não há evidência de associações do consumo de fitosterol advindo de dieta e os marcadores de aterosclerose subclínica (CAC, VOP e IMT) após realização de análises logísticas e lineares ajustadas.
9. CAC está associado significativamente com idade, sexo masculino, VOP e tabagismo atual, porem associadas significativamente como fatores de menor probabilidade de CAC >0 encontramos indivíduos da raça negra e o colesterol HDL.-c.
10. VOP está associado significativamente com idade, sexo masculino, pressão sistólica e diastólica na medida do exame, hemoglobina glicada, CAC, IMT e presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS).
11. IMT está associado significativamente com idade, sexo masculino, CAC, VOP, tabagismo atual e pregresso e presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Desta forma, o consumo de fitosteróis pela população do ELSA-Brasil associou-se a menores valores de colesterol total e LDL-c, sem associar-se a aumento de marcadores de aterosclerose subclínica.

## 7.2 LIMITAÇÕES

Os resultados deste estudo apresentam algumas limitações: O fato da quantificação do escore cálcio coronariano (CAC) ser realizado apenas no centro de investigação de São Paulo (CI-SP) impossibilitando parcialmente a comparação com as demais populações do estudo ELSA Brasil; para a estimativa do consumo de fitosteróis foram utilizados dados provenientes do questionário de frequência alimentar do estudo, o que pode interferir na veracidade das informações visto que as mesmas são obtidas através de relatos dos participantes.

Por outro lado, este estudo apresenta uma série de pontos fortes, dentre eles: por se tratar de uma investigação em larga escala de uma amostra da população brasileira, utilizando-se de avaliações sistematizadas segundo recomendações internacionais; com a exclusão de participantes com DCV prévia e uso de hipolipemiantes de qualquer classe o viés de seleção foi evitado; como ponto de maior força, o estudo trabalha com um tema escasso na literatura, usando a estimativa do consumo habitual de fitosterol e sua associação com métodos diagnósticos como CAC, IMT e VOP; possibilita também a continuidade da pesquisa em relação ao tema abordado, verificando diferentes populações e seus hábitos alimentares, assim como a possibilidade de acompanhamento da associação do envelhecimento da população do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto com a proposta deste estudo.

### 7.3 CONCLUSÕES

Utilizando dos dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil evidenciamos que nessa coorte de indivíduos aparentemente saudáveis, o consumo de fitosteróis na dieta habitual associou-se a menores valores de colesterol total e LDL-c, sem associação com os marcadores de aterosclerose subclínica.

Até o momento, este é o maior estudo que avaliou o consumo habitual de fitosteróis na dieta e marcadores de aterosclerose subclínica, abrindo perspectivas para a importância clínica de fontes naturais de fitosteróis na saúde cardiovascular.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Vasan, RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnel CJ, Kannel WB, et al. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. **N Engl J Med**, Massachusetts, v. 345, n. 18, p.7-1291, 01 nov. 2001.
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Indicadores de mortalidade. 2011. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c04.def>. Acesso em: 07 jun. 2015.
3. Roger VL, Go As, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2011 Update: A Report From the American Heart Association. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, [s.l.], v. 123, n. 4, p.18-209, 15 dez. 2010.
4. Stegmayr B, Vinogradova T, Malyutina S, Peltonen M, Nikitin Y, Asplund K. Widening Gap of Stroke Between East and West: Eight-Year Trends in Occurrence and Risk Factors in Russia and Sweden. **Stroke**, [s.l.], v. 31, n. 1, p.2-8, 1 jan. 2000.
5. Truelsen T, Mähönen M, Tolonen H, Asplund K, Bonita R, Vanuzzo D, et al. Trends in Stroke and Coronary Heart Disease in the WHO MONICA Project. **Stroke**, [s.l.], v. 34, n. 6, p.1346-1352, 8 maio 2003.
6. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. **Am Heart J**, [s.l.], v. 146, n. 2, p.331-338, ago. 2003.
7. Levy D, Kannel WB. Cardiovascular risks: New insights from Framingham. **Am Heart J**, [s.l.], v. 116, n. 1, p.266-272, jul. 1988.

8. Cervato AM, Mazzilli RN, Martins IS, Marucci MF. Dieta habitual e fatores de risco para doenças cardiovasculares. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 31, n. 3, p.35-227, jun. 1997.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **The Lancet**, [s.l.], v. 364, n.9438,p.937-952,set.2004.
10. Simão FS, Précoma DB, Andrade JP, Filho HC, Saraiva JFK, Oliveira GMM. I Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - Resumo Executivo. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 102, n. 5, p. 420-431, May 2014.
11. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Levy D. Temporal Trends in Coronary Heart Disease Mortality and Sudden Cardiac Death From 1950 to 1999: The Framingham Heart Study. **Circulation**, [s.l.], v. 110, n. 5, p.522-527, 3 ago. 2004.
12. Polanczyk CA. Fatores de risco cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos!. **Arq. Bras. Cardiol.** [Internet]. 2005 Mar; 84( 3 ): 199-201.
13. Ellegard LH, Andersson SW, Normén AL, Andersson HA. et al. Dietary Plant Sterols and Cholesterol Metabolism. **Nutr Rev**, [s.l.], v. 65, n. 1, p.39-45, jan. 2007.
14. De Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols (Review). **J. Nutr. Biochem**, [s.l.], v. 14, n. 7, p.362-369, jul. 2003.
15. Lagarda MJ, García-Llatas G, Farré R. Analysis of phytosterols in foods. **J Pharm Biomed Anal**, [s.l.], v. 41, n. 5, p.1486-1496, ago. 2006..



16. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. **Prog Lipid Res**, [s.l.], v. 41, n. 6, p.457-500, nov. 2002.
17. Martins CM, Fonseca FA, Ballus CA, Figueiredo-Neto AM, Meinhart AD, de Godoy HT et al. Common sources and composition of phytosterols and their estimated intake by the population in the city of São Paulo, Brazil. **Nutrition**, [s.l.], v. 29, n. 6, p.865-871, jun. 2013.
18. Ortega RM, Palecia A, López-Sobaler AM. Improvement of cholesterol levels and reduction of cardiovascular risk via the consumption of phytosterols. **Br J Nutr**, [s.l.], v. 96, n. 1, p.89-93, ago. 2006.
19. Devaraj S, Jialal I. The Role of Dietary Supplementation with Plant Sterols and Stanols in the Prevention of Cardiovascular Disease. **Nutr Rev**, [s.l.], v. 64, n. 7, p.348-354, jul. 2006.
20. Normén L, Ellegard L, Brants H, Dutta P, Andersson H. A phytosterol database: Fatty foods consumed in Sweden and the Netherlands. **J Food Compost Anal** [s.l.], v. 20, n. 3-4, p.193-201, maio 2007.
21. Noakes M, Clifton PM, Doornbos AM, Trautwein EA. Plant sterol ester-enriched milk and yoghurt effectively reduce serum cholesterol in modestly hypercholesterolemic subjects. **Eur J Nutr**, [s.l.], v. 44, n. 4, p.214-222, 17 ago. 2004.
22. Gonçalves S, Maria AV, Silva AS, Martins-Silva J, Saldanha C. Phytosterols in milk as a depressor of plasma cholesterol levels: Experimental evidence with hypercholesterolemic Portuguese subjects. **Clin Hemorheol Microcirc**, [s.l.], v. 35, n. 12, p.251-255, 2006.

23. Izar MC, Tegani DM, Kasma SH, Fonseca FA. Phytosterols and phytosterolemia: gene–diet interactions. **Genes Nutr**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.17-26, 28 ago. 2010. Springer Science + Business Media. DOI: 10.1007/s12263-010-0182-x.
24. Menys VC, Durrington PN. Human cholesterol metabolism and therapeutic molecules. **Exp Physiol**. 2008; 93(1): 27-22.
25. Sané AT, Sinnett D, Delvin E, Bendayan M, Marcil V, Ménard D, et al. Localization and role of NPC1L1 in cholesterol absorption in human intestine. **J. Lipid Res.**, [s.l.], v. 47, n. 10, p.2112-2120, 1 jul. 2006.
26. Plat J, Bragt MC, Mensink RP. Common sequence variations in ABCG8 are related to plant sterol metabolism in healthy volunteers. **J. Lipid Res** [s.l.], v. 46, n. 1, p.68-75, 16 nov. 2004.
27. Sehayek E. Genetic regulation of cholesterol absorption and plasma plant sterol levels: commonalities and differences. **J. Lipid Res**, [s.l.], v. 44, n. 11, p.2030-2038, 1 ago. 2003.
28. Machado VA, Fonseca FA, Fonseca HA, Malina DT, Fonzar WT, Barbosa AS. et al. Plant sterol supplementation on top of lipid-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. **International J Cardiol**, [s.l.], v. 184, p.570-572, abr. 2015. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.063.
29. Decit – Departamento de Ciência e Tecnologia. ELSA Brasil: maior estudo epidemiológico da América Latina. **Rev Saúde Pública**, v. 43, n. 1, 2009.

30. Aquino EM, Araujo MJ, Almeida MC, Conceição P, Andrade CR, Carvalho N, et al . Recrutamento de participantes no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 47, supl. 2, p. 10-18, Jun. 2013.
31. Chor D, Griep RH, Lopes CS, Faerstein E. Medidas de rede e apoio social no Estudo Pró-Saúde: pré-testes e estudo piloto. **Cad Saúde Pública**, [s.l.], v. 17, n. 4, p.887-896, 2001.
32. Barreto SM, Ladeira, RM, Bastos MC, Diniz MH, de Jesus EA, Kelles SB et al. Estratégias de identificação, investigação e classificação de desfechos incidentes no ELSA-Brasil. **Rev. Saúde Publica**, [s.l.], v. 47, p.79-86, 2013.
33. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al . Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 47, supl. 2, p. 54-62, June 2013 .
34. Fedelli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. **Rev. Saúde Publica**, [s.l.], v. 47, p.63-71, 2013.
35. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Rotinas de organização de exames e entrevistas no centro de investigação ELSA-Brasil. **Rev. Saúde Publica**, [s.l.], v. 47, p.37-47, 2013.
36. Lotufo PA. Construção do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). **Rev. Saude Publica**, [s.l.], v. 47, p.3-9, 2013.

37. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. **Am J Epidemiol**, [s.l.], v. 175, n. 4, p.315-324, 10 jan. 2012.
  
38. BRASIL. Ministério da Saúde. Inca. Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não Transmissíveis. 2003. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/inquerito/>>. Acesso em: 01 jun. 2015.
  
39. Genser B, Silbernagel G, de Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chaoman MJ et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis†. **Eur Heart J**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.444-451, fev. 2012. Oxford University Press (OUP).  
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr441>.
  
40. American Association of Cereal Chemists. The definition of dietary fiber. **Cereal Foods World** 2001;46:112-29.
  
41. Gallaher CM, Munion J, Hesslink Jr R, Wise J, Gallaher DD. Cholesterol reduction by glucomannan and chitosan is mediated by changes in cholesterol absorption and bile acid and fat excretion in rats, **J Nutr** 2000;130:2753-9.
  
42. Galisteo M, Sanchez M, Vera R, Gonzalez M, Anguera A, Duarte J, et al. A diet supplemented with husks of plantago ovata reduces the development of endothelial dysfunction, hypertension, and obesity by affecting adiponectin and TNF-alpha in obese Zucker rats. **J Nutr** 2005; 135:2399-404.
  
43. Anderson JW, Allgood LD, Turner J, Oeltgen PR, Daggy BP. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. **Am J Clin Nutr** 1999;70:466-73.

44. Sierra M, García JJ, Fernández N, Diez MJ, Calle AP, Farmafibra Group. Therapeutic effects of psyllium in type 2 diabetic patients. **Eur J Clin Nutr** 2002; 56:830-42.
45. Fernandez ML. Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk. **Curr Opin Lipidol** 2001; 12:35-40.
46. Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs Jr DR, Elmer PJ, Welch RR, Van Horn L, et al Oat products and lipid lowering. A meta-analysis. **JAMA** 1992;267:3317-25
47. Lin X, Racette SB, Lefevre M, Spearie CA, Most M, Ma L, Ostlund RE Jr. **Eur J Clin Nutr**, 64,1481-1487.
48. Matthan NR, PEncina M, LaRocque JM, Jacques PF, D'Agostino RB, Schaefer EJ, et al. Alterations in cholesterol absorption/synthesis markers characterize Framingham Offspring Study participants with CHD. **J Lipid Res**, [s.l.], v. 50, n. 9, p.1927-1935, 12 maio 2009. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.p900039-jlr200>.
49. Assmann G, Cullen P, Erbey J, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: Results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. **Nutrition**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.13-21, jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2005.04.001>.

50. Ras RT, van der Schouw YT, Trautwein EA, Sioen I, Dalmeijer GW, Zock PL, et al. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition- the Netherlands (EPIC-NL) population. **Eur J Prev Cardiol**, [s.l.], v. 22, n. 8, p.1067-1075, 10 out. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2047487314554864>.
  
51. Wilund KR, Yu L, Xu F, Vega GL, Grundy SM, Cohen JC, et al. No Association Between Plasma Levels of Plant Sterols and Atherosclerosis in Mice and Men. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, [s.l.], v. 24, n. 12, p.2326-2332, dez. 2004. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.0000149140.00499.92>.
  
52. Ras RT, Fuchs D, Koppenol WR, Garczarek U, Greylling A, Keicher C, et al. The effect of a low-fat spread with added plant sterols on vascular function markers: results of the investigating Vascular Function Effects of Plant Sterols (INVEST) study. **Am J Clin Nutr**, [s.l.], v; 101, n. 4, p. 733-741. 25 mar. 2015. Oxford University Press (OUP).
  
53. Ajagbe BO, Othman RA, Myrie SB. Plant Sterols, Stanols, and Sitosterolemia. **J AOAC Int**, [s.l.], v. 98, n. 3, p.716-723, 1 maio 2015. The Journal of AOAC International. <http://dx.doi.org/10.5740/jaoacint.sgeajagbe>.
  
54. Teupser D, Baber R, Ceglarek U, Scholz M, Illig T, Gieger C, et al. Genetic Regulation of Serum Phytosterol Levels and Risk of Coronary Artery Disease. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, [s.l.], v. 3, n. 4, p.331-339, ago. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circgenetics.109.907873>.
  
55. Doherty TM, Tang W, Detrano RC. Racial differences in the significance of coronary calcium in asymptomatic black and white subjects with

- coronary risk factors. **J Am Coll Cardiol**, [s.l.], v. 34, n. 3, p.787-794, set. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00258-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00258-2).
56. Jung J, Foroud TM, Eckert GJ, Flury-Wetherill L, Edenberg HJ, Xuei X, et al. Association of the Calcium-Sensing Receptor Gene with Blood Pressure and Urinary Calcium in African-Americans. **J Clin Endocrinol Metab**, [s.l.], v. 94, n. 3, p.1042-1048, mar. 2009. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1861>.
57. Gutierrez OM, Farwell WR, Kermah D, Tayler EN. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. **Osteoporos Int**, [s.l.], v. 22, n. 6, p.1745-1753, 17 set. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1383-2>.
58. Wang P, Chen YM, He LP, Chen CG, Zhang B, Xue WQ, Su YX. Association of Natural Intake of Dietary Plant Sterols with Carotid Intima-Media Thickness and Blood Lipids in Chinese Adults> A Cross-Section Study. **PLoS One**, [s.l.], v.7, n.3, p.55 – 57, 7 mar. 2012. Public Library of Science (PLOS).

## 9. ANEXOS



São Paulo, 10 de março de 2016

Prezados,

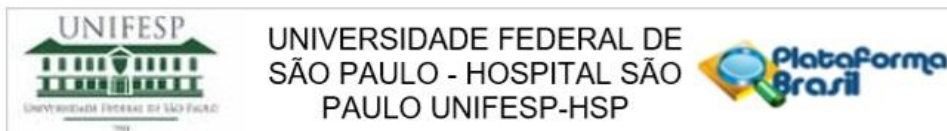
Autorizo a Sra. Tuany Silva Pereira, portadora do RG 47.990.849-7, CPF 410.874.978-25, a utilizar dados do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (Projeto ELSA Brasil) para realização do projeto de pesquisa "Consumo de fitosteróis e sua associação com a aterosclerose subclínica na população do ELSA Brasil", sob orientação da Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar e co-orientação do Dr. Henrique Andrade Rodrigues da Fonseca.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Paulo Andrade Lotufo'.

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo  
Coordenador do Projeto ELSA Brasil  
Coordenador do Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica  
Hospital Universitário da USP





### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CONSUMO DE FITOSTERÓIS E SUA ASSOCIAÇÃO COM A ATHEROSCLEROSE SUBCLÍNICA NA POPULAÇÃO DO ELSA BRASIL

**Pesquisador:** Tuany Silva Pereira

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 54210916.3.0000.5505

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

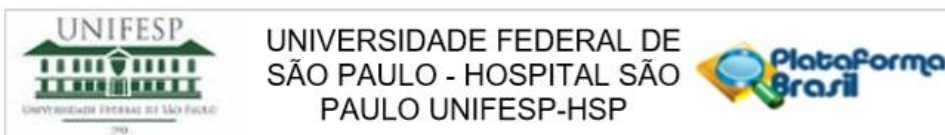
**Número do Parecer:** 1.480.895

#### Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n:0246/2016

A eficácia dos fitosteróis suplementados na dieta habitual para obter níveis significantes de redução de LDL colesterol é bem documentada, porém pouco se conhece sobre consumo habitual de fitosteróis com relação à sua associação com aterosclerose subclínica. **Objetivos:** Quantificar o consumo de fitosteróis na população do estudo ELSA Brasil e determinar sua associação com a prevalência de marcadores de aterosclerose subclínica. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo com análise do banco de dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA Brasil. A população do trabalho será composta por uma subamostra dos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, conhecido como ELSA Brasil, o estudo conta com cerca de 15 000 participantes, funcionários e docentes com faixa etária de 35 a 74 anos, que responderam a um questionário alimentar que incluiu recordatório de 24 h e questionário de frequência alimentar. Para a análise do consumo de fitosteróis será utilizado software desenvolvido pelo grupo, capaz de quantificar o consumo diário de fitosteróis em mg/dia com base nos dados extraídos dos questionários de frequência alimentar já aplicados no início do estudo. A aterosclerose subclínica será mensurada pelo ultrassom de carótida com medida do IMT (espessura da íntima média-carotídea), escore de cálcio coronário e valores de ITB (índice tornozelo-braquial). **Análise**

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061  
**UF:** SP **Município:** SÃO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.480.895

estatística utilizará testes uni e multivariados, para associações entre o consumo de fitosteróis e a presença de aterosclerose subclínica; modelos de regressão de Cox e curvas de Kaplan-Meier serão utilizados para avaliar a ocorrência de desfechos cardiovasculares substitutos ao longo do tempo entre os tercís de consumo. Em todos os testes, será utilizado o nível de significância alfa bicaudal = 0,05. Resultado Esperado: O estudo permitirá a validação do software de análises de fitosteróis numa grande população. Como o consumo regular de fitosteróis associa-se a redução de colesterol, é esperado encontrar menor grau de aterosclerose entre aqueles com maior consumo de fitosteróis. Este será o primeiro estudo a avaliar a associação entre consumo habitual de fitosteróis e aterosclerose subclínica em um estudo longitudinal brasileiro

#### Objetivo da Pesquisa:

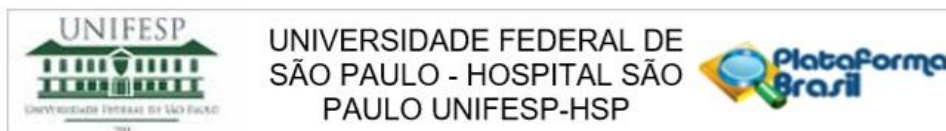
- Hipótese: O manejo dos fatores de risco nas doenças cardiovasculares vem recebendo maior atenção das organizações de saúde pelo mundo, com a vantagem de menores gastos com medidas de prevenção comparando-se com medidas de intervenção direta com internações hospitalares, tratamento farmacológico entre outros. Com base na análise dos dados obtidos e cedidos pelo ELSA Brasil, pretende-se tomar conhecimento sobre o impacto da dieta na vida dos participantes, quantificando o consumo de fitosteróis associando aos níveis de aterosclerose subclínica na população do estudo que tem como base a população brasileira.
- Objetivo Primário: Quantificar o consumo de fitosterol e verificar a possível associação com a aterosclerose subclínica na população do estudo ELSA Brasil
- Objetivo Secundário: - Verificar as possíveis associações entre o consumo de fitosterol e a prevalência de aterosclerose subclínica; - Validação de software para quantificação do consumo de fitosteróis; - Avaliar as características sócio demográficas e o consumo habitual de fitosterol.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara:

- Riscos: Não há
- Benefícios: O estudo permitirá a validação do software de análises de consumo de fitosteróis numa grande população. Como o consumo regular de fitosteróis associa-se a redução de colesterol, é esperado encontrar menor grau de aterosclerose entre aqueles com maior consumo de fitosteróis. Este será o primeiro estudo a avaliar a associação entre consumo habitual de fitosteróis e aterosclerose subclínica em um estudo longitudinal brasileiro

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.480.895

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de estudo com o objetivo acadêmico de Mestrado, vinculado ao Departamento de Medicina – Disciplina Cardiologia, Campus Vila Clementino, com orientação da profa. Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar.

Coparticipante: Hospital Universitário da Universidade de São Paulo; responsável: Dr Paulo Andrade Lotufo.

#### **PROCEDIMENTOS:**

Estudo retrospectivo com análise do banco de dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA Brasil. A população do trabalho será composta por uma subamostra de participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, conhecido como ELSA Brasil, o estudo conta com cerca de 15 000 participantes, funcionários e docentes com faixa etária de 35 a 74 anos, que responderam a um questionário alimentar que incluiu recordatório de 24 h e questionário de frequência alimentar. Para a análise do consumo de fitosteróis será utilizado software desenvolvido pelo grupo, capaz de quantificar o consumo diário de fitosteróis em mg/dia com base nos dados extraídos dos questionários de frequência alimentar já aplicados no início do estudo. A aterosclerose subclínica será mensurada pelo ultrassom de carótida com medida do IMT (espessura da íntima média-carotídea), escore de cálcio coronário e valores de ITB (índice tornozelo-braquial). Análise estatística utilizará testes uni e multivariados, para associações entre o consumo de fitosteróis e a presença de aterosclerose subclínica; modelos de regressão de Cox e curvas de Kaplan-Meier serão utilizados para avaliar a ocorrência de desfechos cardiovasculares substitutos ao longo do tempo entre os tercís de consumo. Em todos os testes, será utilizado o nível de significância alfa bicaudal = 0,05. -Os dados provenientes a serem utilizados nesse projeto terão origem no banco de dados ELSA-BRASIL, composto de: Questionários de Frequência Alimentar (QFA); Laudos de exames como: Escore de Cálcio, ITB e IMT serão cedidos pelo responsável do estudo ELSA, Dr Paulo Andrade Lotufo.

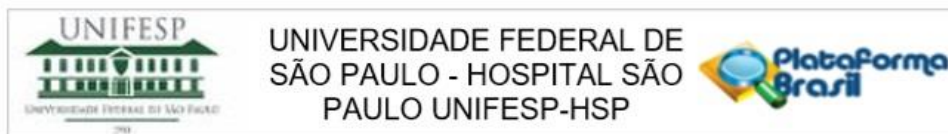
#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; projeto completo;

2- outros documentos:

a)- autorização para o uso dos dados do estudo ELSA (Pasta: Outros-Submissão 1; Documento: aut.pdf)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.480.895

3-Propõe dispensa do TCLE. Justificativa: O trabalho proposto trabalhará com análise de banco de dados de pacientes já consentidos pelo estudo ELSA Brasil portanto dispensa o re consentimento

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios semestrais (no caso de estudos pertencentes à área temática especial) e anuais (em todas as outras situações). É também obrigatória, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_664416.pdf	14/03/2016 16:49:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOFINAL.pdf	14/03/2016 16:48:03	Tuany Silva Pereira	Aceito
Outros	aut.pdf	14/03/2016 16:41:06	Tuany Silva Pereira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	14/03/2016 16:37:52	Tuany Silva Pereira	Aceito

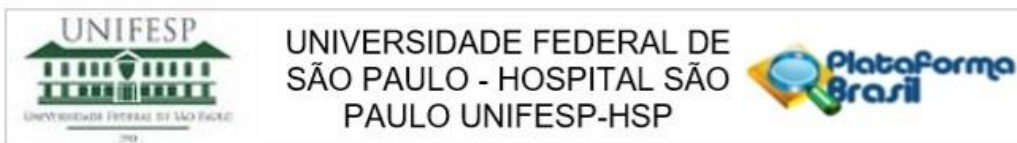
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.480.895

SAO PAULO, 06 de Abril de 2016

---

**Assinado por:**  
**Miguel Roberto Jorge**  
(Coordenador)